

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

POUR LE

48

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-François PORGE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 11 juillet 1905 à St-Nectaire (Puy-de-Dôme)

Etude Critique
des
Tests de Fonctionnement rénal

Travail du service
du Professeur agrégé Pasteur Vallery-Radot

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1938

84

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-François PORGE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 11 juillet 1905 à St-Nectaire (Puy-de-Dôme)

Etude Critique

des

Tests de Fonctionnement rénal

Travail du service

du Professeur agrégé Pasteur Vallery-Radot

Président : M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique médicale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) .. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLJARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgic.
 LEROUX Anatomie pathologique
 VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE. Clinique médicale.
AUBERTIN..... Clinique médicale.
BRULE Clinique médicale.
CHABROL Clinique médicale.
FONZELLOT Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
SEZARY Clinique médicale.

MM.
BASSET Clinique chirurgicale.
BROCC Clinique chirurgicale.
CADENAT Clinique chirurgicale.
GATELLIER Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
QUENU..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE..... Clinique obstétricale.
METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé..... Microbiologie.
RUPPE..... Stomatologie.
WEILL-HALLE ... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

1. — « Emphysème sous-cutané cervico facial chez un nourrisson », *Société de pédiatrie*, 17 avril 1934 ; en collaboration avec M. le Dr. ARMAND-DELILLE et M. LESTOCQUOY.
2. — « Purpura abdominal simulant une péritonite algide par perforation appendiculaire chez un enfant de 3 ans », *Société de pédiatrie*, 16 octobre 1934 ; en collaboration avec M. le Dr. ARMAND-DELILLE et MM. PICHON et MATHEY.
3. — « Adénopathies multiples et nodosités du cuir chevelu chez un enfant porteur d'un spina ventosa et ayant une formule sanguine à type de lymphocytémie », *Société de pédiatrie*, 16 octobre 1934 ; en collaboration avec le Docteur ARMAND-DELILLE.
4. — « Inondation péritonéale par rupture d'une tumeur hépatique de nature néoplasique », *Société de pédiatrie*, 16 octobre 1934 ; en collaboration avec M. le Dr. ARMAND-DELILLE et M. FÈVRE.
5. — « Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne », *Société médicale des hôpitaux*, 29 mars 1935.
6. — « A propos des sujets à sang instable », *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 25 janvier 1935 ; en collaboration avec M. le Dr. BENDA et MM. BOYER et CORO.
7. — « L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse », *Presse médicale*, 24 juillet 1935 ; en collaboration avec M. le Dr. ETIENNE-BERNARD, Mlle GAUTHIER-VILLARS et BOYER.

8. — « L'épreuve de la P.S.P. en un quart d'heure », *Presse médicale*, 12 décembre 1936 ; en collaboration avec M. le Dr. PASTEUR VALLERY-RADOT et MM. DELAFONTAINE et R. ISRAEL.
9. — « Action du chlorhydrate du sulfanido-diamino-arsénobensène dans certaines dermatoses streptococciques », *Société de dermatologie*, mars 1936 ; en collaboration avec M. le Dr. FLANDIN et MM. POUMEAU-DELILLE et de GRACIANSKY.
10. — « Sur les leucémies à monocytes », *Société d'hématologie*, 6 avril 1937 ; en collaboration avec M. le Dr. MARCHAL et DENNEWALD.
11. — « Un cas de lymphogranulomatose maligne à début aigu et à forme anémique avec syndrome de Mickulicz », *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 6 novembre 1936 ; en collaboration avec MM. les Dr. MARCHAL et SOULIÉ et ROY.
12. — « Syndrome agranulocytaire accompagné de nécrose du maxillaire supérieur par intoxication benzolique professionnelle », *Société française d'hématologie*, 5 mars 1937 ; en collaboration avec M. le Dr. MARCHAL et M. GÉRARD-MOREL.
13. — « Les leucémies à monocytes », *Le sang*, n° 5, 1937, p. 561 ; en collaboration avec M. le Dr. MARCHAL et DENNEWALD.
14. — « Etude de la fonction rénale par l'excrétion du ferrocyanure de sodium », *Concours médical*, 15 août 1937.
15. — « Anévrysme de la valvule mitrale au cours d'une endocardite maligne », *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, juillet 1937 ; en collaboration avec M. le Dr. P. SOULIÉ.
16. — « Endocardite streptococcique à évolution lente avec localisation latente aux valvules sigmoïdes pulmonaires. Coexistence d'un anévrysme de la crosse de l'aorte », *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, août 1937 ; en collaboration avec M. le Dr. MARCHAL et ORTHOLAN.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FR. RATHERY
PROFESSEUR DE CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DE LA Pitié
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A NOTRE MAÎTRE
M. LE DOCTEUR PASTEUR VALLÉRY-RADOT
PROFESSEUR AGRÉGÉ
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BICHAT
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. LAUBRY
PROFESSEUR DE CLINIQUE CARDIOLOGIQUE
MÉDECIN DE L'HOPITAL BROUSSAIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR Ch. FLANDIN
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

A NOTRE MAITRE
M. LE DOCTEUR P.-F. ARMAND-DELLILE
MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS MALADES

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER
PROFESSEUR DE CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE
MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA Pitié

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. VILLARET
PROFESSEUR DE CLINIQUE HYDROLOGIQUE
MÉDECIN DE L'HOPITAL BROUSSAIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE-BERNARD
PROFESSEUR AGRÉGÉ
MÉDECIN DE L'HOSPICE DE LA SALPÊTRIÈRE

A NOTRE MAÎTRE
MONSIEUR LE DOCTEUR G. MARCHAL
MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON

A NOTRE MAÎTRE ET AMI
MONSIEUR LE DOCTEUR P. SOULIÉ
MÉDECIN DES HOPITAUX

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

STAGE

M. le Professeur DELBET
M. le Professeur SERGENT
M. le Docteur HALLE

EXTERNAT

M. le Docteur MICHON
M. le Docteur ARMAND-DELILLE
M. le Professeur agrégé HUTINEL (*in memoriam*)
M. le Professeur agrégé ALAJOUANINE
M. le Professeur agrégé LÉRI (*in memoriam*)
M. le Professeur HARVIER
M. le Professeur VILLARET

PROVISORIAT

M. le Docteur FLANDIN
M. le Docteur LYON-CAEN

INTERNAT

M. le Professeur RATHERY
M. le Docteur ARMAND-DELILLE
M. le Professeur agrégé ETIENNE-BERNARD
M. le Docteur BENDA
M. le Professeur agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT
M. le Docteur FLANDIN
M. le Docteur MARCHAL
M. le Professeur LAUBRY.

A MM. le Professeur agrégé BARIETY, le Docteur de BRUN du BOIS-NOIR, les docteurs ESCALIER, GARCIN, LAPORTE, PICHON, médecins des hôpitaux de Paris.

A M. le Docteur GÉRARD-MARCHAND, chirurgien des hôpitaux.

A MM. les Docteurs BITH, BLAMOUTIER, DELA-FONTAINE, FERRAND, FROMENT, LESTOCQUOY, PÉLIS-SIER, ROUTIER, WALSER.

INTRODUCTION

Le nombre des méthodes qui, depuis 40 ans, sont proposées au clinicien pour explorer la valeur fonctionnelle des reins est considérable ; malgré qu'elles s'appuient sur des travaux physiologiques et cliniques remarquables, de nombreuses incertitudes planent encore sur les résultats qu'elles apportent et surtout sur l'interprétation qu'il convient d'en donner. Leur multiplicité même nuit à leur ensemble et les divergences qu'elles devaient révéler dans des résultats apparemment paradoxaux contribua encore à faire douter de leur valeur.

C'est le but de ce travail que d'essayer de faire le point dans l'abondance de ces travaux multiples.

- En nous fixant ce but, nous croyons interpréter fidèlement la pensée de notre Maître, le Professeur agrégé Pasteur Vallery-Radot qui a bien voulu nous proposer le sujet de cette thèse.

Nous croyons aussi être fidèle à l'enseignement de notre autre Maître le Professeur Rathery qui a bien voulu nous accueillir au début de notre internat.

Nous les prions d'accepter ici l'expression de notre reconnaissance et l'hommage de notre respectueux et fidèle attachement.

Nous tenons également à remercier ici le Docteur Delafontaine qui nous aida souvent de ses précieux conseils dans la rédaction de ce travail.

AVANT-PROPOS

Bien que notre étude concerne essentiellement les méthodes d'exploration fonctionnelle du rein, nous avons été obligé de résumer au début de ce travail quelques notions importantes de physiologie rénale.

Cet exposé était indispensable à la compréhension du sujet.

Après une critique générale des méthodes d'exploration rénale, nous exposerons successivement les différents tests qui, en France ou à l'étranger, semblent être entrés maintenant dans la pratique courante; et à cette occasion, nous chercherons chaque fois dans une critique individuelle à attribuer à chacun d'eux la juste valeur qui lui convient.

Dans un chapitre final où nous comparerons entre eux ces divers tests, nous essaierons de trier parmi eux ceux qui semblent les plus adéquats au but qu'ils se proposent.

Parmi ces tests, il en est de nouveaux qui ne semblent pas avoir en France la faveur qu'ils méritent; grâce à notre Maître Pasteur Valléry-Radot, qui nous

a appris à les connaître, il nous a été permis d'en commencer chez lui l'étude et de la poursuivre au cours de notre internat ; nous nous étendrons davantage sur l'exposé de ces méthodes auxquelles nous avons pu apporter une modeste contribution.

GÉNÉRALITÉS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA FONCTION RÉNALE

Le rein n'est pas un simple filtre, il extrait du sang les substances qui passeront dans l'urine, et, ce faisant, il les choisit et les concentre.

Les physiologistes sont loin d'être d'accord sur le mode de sécrétion de l'urine. Comme certains cliniciens basent certaines épreuves fonctionnelles sur une théorie physio-pathologique particulière, il nous faut rapidement passer en revue les principales de ces dernières.

Beaucoup d'auteurs font jouer au glomérule et au tubule rénal un rôle dans les phénomènes de la sécrétion urinaire.

Ainsi : pour Bowmann l'eau est secrétée par les glomérules, l'acide urique et l'urée sont secrétés le long des tubes contournés. Si le sucre, l'albumine et les cellules du sang sont retrouvés dans l'urine, c'est qu'elles passent à travers le glomérule par effraction des capillaires.

Heidenhain attire l'attention sur le rôle sécréteur de l'épithélium des tubules.

Pour d'autres, le tube urinaire n'a pas de rôle sécréteur véritable ; un certain nombre de substances éliminées par le glomérule sont réabsorbées par les tubes urinifères.

Ainsi : Ludwig admet que tous les constituants du plasma, excepté les protéines, filtrent au niveau de la capsule ; dans les tubules, il se fait une résorption d'une partie des substances filtrées.

Cushny reprend cette théorie en la modifiant : la capsule filtre tous les constituants du sang, sauf les colloïdes ; au niveau des tubules se produit une résorption de l'eau et des substances à seuil.

Rehberg, s'appuyant sur cette hypothèse, admet que la créatinine qui, contrairement à l'urée, ne serait pas réabsorbée par les tubules, fournit un moyen de mesurer la valeur du filtrat glomérulaire.

Contre ces théories qui attribuent un rôle à la fois au glomérule et au tubule, F. Rathery, Lamy et A. Mayer estiment que seul le tube urinaire joue un rôle sécréteur ; le glomérule n'agit que comme un organe pulsatile de propulsion.

« La sécrétion urinaire se ferait en deux temps ; dans un premier temps il y aurait transsudation du liquide dans les espaces intertubulaires à travers les capillaires rénaux.

Dans un deuxième temps, le liquide transsudé, repris par les cellules rénales, deviendrait l'urine et serait rejeté dans le tube urinifère ».

D'un point de vue beaucoup plus pratique, les physiologistes nous ont appris que la composition des urines est étroitement subordonnée à la composition de l'alimentation. Aucun des éléments importants de l'urine n'est fabriqué par le rein. De la teneur du régime alimentaire en albuminoïde dépend la quantité d'urée excrétée ; du chiffre des chlorures ingérés dépend exactement le chiffre des chlorures éliminés dans les 24 heures.

« Une rupture d'équilibre entre les ingesta et les excreta urinaires au préjudice de ces derniers est l'indice d'un trouble de la fonction rénale ».

Mais si les substances qui composent l'urine existent préalablement dans le sang il n'en est pas moins vrai que des différences considérables existent entre la constitution du plasma et celle de l'urine. L'urine est une solution de cristalloïdes dans l'eau, dont l'urée et les chlorures sont les éléments principaux. Le plasma est d'une complexité plus grande : c'est une solution aqueuse de cristalloïdes et de colloïdes. Les colloïdes ne passent pas dans l'urine normale ; parmi les cristalloïdes, certains, tels le glucose, sont arrêtés par le rein.

Une autre différence entre le plasma et l'urine est la différence considérable de proportion des cristalloïdes. Ainsi, pour un taux normal d'urée de 0,25 cgr. par litre, 20 gr. et davantage sont journellement excrétés par litre d'urine.

Ainsi ce remaniement qui aboutit à la composition de l'urine manifeste l'activité rénale ; mais cette activité ne s'opère pas de la même façon vis-à-vis des différentes substances excrétées. Widal et Javal ont eu le mérite de mettre cliniquement en évidence l'indépendance qui peut exister entre l'élimination des chlorures et celle de l'urée ; cette dissociation entre les différentes fonctions d'excrétion du rein est un élément de première importance lorsque l'on aborde l'étude des tests de la fonction rénale.

Enfin ce travail de sécrétion au cours duquel le rein extrait du plasma les substances qu'il fera passer dans l'urine est avant tout un travail de concentration.

L'activité du rein, sa capacité fonctionnelle, peuvent se mesurer à la faculté qu'il possède de sécréter les éléments de l'urine à une concentration plus élevée ; c'est-à-dire d'émettre une urine contenant par litre un poids plus considérable des différentes substances dissoutes dans cette urine.

Cette notion capitale de concentration que les travaux d'Ambard ont bien mis en lumière, sert de base à des épreuves fonctionnelles importantes, et nous aurons à l'interpréter longuement.

CRITIQUES GÉNÉRALES DES TESTS DE FONCTIONNEMENT RÉNAL

1. Valeur anatomique et valeur fonctionnelle.

Il semblerait à première vue que l'on puisse trouver dans l'analyse des urines globales le reflet des altérations de l'organe chargé de leur excrétion. Il semblerait logique de penser que, toutes choses étant égales concernant la qualité d'une substance donnée en circulation dans l'organisme, son élimination par l'urine doive être d'autant plus restreinte que les reins ont une activité sécrétoire moindre. En réalité, cela est inexact tant que la concentration d'une substance dans l'urine demeure inférieure à ce que Ambard et Papin ont appelé la concentration maxima, notion sur laquelle nous reviendrons plus loin. L'élimination urinaire d'une substance est essentiellement fonction de l'intensité même de ses entrées, ou bien, s'il s'agit d'une substance d'origine endogène de l'importance de sa production dans l'organisme. Il en est ainsi pour l'urée chez un sujet soumis à une alimentation mixte suffisante pour le tenir en équilibre.

de poids; la quantité d'urée éliminée varie avec la teneur de la ration alimentaire en protéiques. Ce sujet se trouve ainsi en équilibre azoté. Or, comme le dit Chabanier « cet équilibre se réalise aussi bien chez les néphrétiques que chez le sujet dont les reins ont une fonction intacte; la seule différence réside dans la différence avec laquelle s'établit l'équilibre. Or, ce qui se passe pour l'urée, se réalise aussi pour les autres substances ».

Une analyse des urines de 24 heures si complète soit-elle ne permet pas d'apprécier l'état fonctionnel des reins.

Nous éliminerons donc l'examen des urines (quantité, aspect, recherche de l'albumine, des cylindres granuleux, des hématies) de cette étude des méthodes d'exploration rénale.

Cet examen essentiel appartient à la recherche des signes d'atteinte rénale, mais ne constitue pas, au sens propre du mot, un procédé d'exploration fonctionnelle des reins. Il ne nous renseigne en effet ni sur l'importance, ni sur la gravité de la lésion rénale.

Nous aurons donc en vue, au cours de cette étude, l'état fonctionnel du rein et non pas son état anatomique et nous nous souviendrons qu'une *absence de trouble fonctionnel peut aller de pair avec des lésions rénales alors qu'un rein lésé peut fonctionner normalement*.

C'est pour avoir ignoré ce principe que certains auteurs, tentant de chiffrer l'atteinte anatomique du rein en partant des résultats d'une épreuve, aboutirent à des conclusions fausses.

De telles parallèles dans des domaines aussi différents sont absolument erronées et nous n'y ferons jamais allusion dans l'interprétation finale de cette étude.

2. Souplesse fonctionnelle du rein

Une autre notion importante est celle de la *souplesse fonctionnelle du rein normal qu'il faut opposer à la rigidité fonctionnelle du rein malade*. C'est une loi de physio-pathologie indispensable à connaître et sur laquelle nous ne saurions trop insister parce qu'à elle seule elle donne la clef de l'interprétation judicieuse de toute épreuve rénale.

Albarran, dès 1903, avait pu formuler cette loi : *« le rein malade a un fonctionnement beaucoup plus constant que le rein sain et sa fonction varie d'autant moins d'un moment à l'autre que son parenchyme est plus détruit »*.

Wearn et Richard ont bien montré que les glomérules du rein normal fonctionnent d'une façon intermittente ; sur le travail qu'il leur faut accomplir ils règlent leur effort et leur activité ; tantôt une partie d'entre eux

reste inactive, tantôt leur activité se généralise à toute la glande. L'on sait aussi combien la pression intra glomérulaire est variable et que la quantité de sang circulant à travers les glomérules change d'un moment à l'autre. Il existe d'ailleurs un système de contrôle de l'activité rénale en partie sous l'influence du système nerveux qui pousse ses ramifications entre les tubules et jusqu'au contact du peloton glomérulaire. Pour toutes ces raisons l'on comprend que le rein normal ait une énorme réserve de puissance et modifie son effort selon les besoins.

En fait, le rein normal réagit admirablement d'un moment à l'autre de la journée au point de vue quantité de sécrétion horaire, variation de densité, variation du PH, tandis que le rein scléreux uniformise son travail, en un débit toujours égal.

Ce phénomène a sa répercussion dans le domaine des tests d'exploration rénale qui, logiquement, doivent avoir, sans que l'on puisse s'en étonner, la souplesse de la fonction qu'ils se proposent de refléter. C'est dire la grande variabilité des résultats de ces tests dans le cadre de l'échelle normale et cette remarque s'applique à toutes les épreuves que nous nous proposons d'étudier. Dans la même journée et chez le même individu, l'on a pu voir, en l'espace de 3 heures, passer le coefficient de Van Slyke de 132 à 73 %. Mieux encore, nous avons vu des sujets certainement normaux atteindre

des chiffres aussi bas que 58 % et 52 % au cours d'examen isolés. L'observation n° 21 que nous reproduisons par ailleurs est particulièrement évocatrice à cet égard.

Ce qui est vrai pour l'excrétion uréique l'est aussi pour la densité.

Castaigne a bien montré que l'uniparidensité, c'est-à-dire les modifications extrêmes des courbes de la densité urinaire d'urines fractionnées des 24 h. évoquait un pouvoir concentrateur des reins et un débit urinaire normaux. La paridensité étant au contraire la preuve d'une insuffisance du pouvoir de concentration des reins. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ces points.

Ainsi, chez les sujets sains, alterneront les périodes de repos et de travail, l'élasticité fonctionnelle du rein lui permettant de ne pas travailler constamment au maximum de ses possibilités ; chez les malades atteints de néphrite chronique, le rein, ayant une puissance de dépuration faible, travaillera constamment au maximum sans jamais avoir de période de repos.

Le corollaire pratique de ces faits d'expérience est l'impossibilité où l'on est de fixer d'une façon rigoureuse le chiffre dit normal de l'épreuve que l'on étudie. Le pourcentage que l'on établit pour la commodité des résultats ne doit jamais être interprété avec une rigueur mathématique. Une élimination de P.S.P. de

50% n'a pas la même signification qu'une lecture d'hémoglobine. Jamais aucun test n'a pu et ne pourra donner la valeur absolue de la fonction rénale.

Ces modifications de la capacité fonctionnelle du rein qui reflète l'effort rénal et la valeur de ses réserves s'estompent et disparaissent avec les progrès de la maladie. Certes les chiffres s'abaissent, mais aussi ils deviennent plus constants et *cette fixité dans l'effort est vraiment la caractéristique de l'atteinte rénale.*

3. Les insuffisances fonctionnelles

Une autre notion indispensable à l'interprétation des tests de la fonction rénale est celle des insuffisances fonctionnelles passagères du rein.

Par insuffisance fonctionnelle, nous entendons que le fonctionnement d'un organe peut être très nettement diminué sans qu'il existe pourtant aucune lésion histologique de cet organe. Contrairement à l'insuffisance fonctionnelle de l'organe *lésé* qui, elle, est toujours plus ou moins durable, l'insuffisance purement fonctionnelle que nous envisageons est essentiellement passagère.

Il s'agit là en quelque sorte de l'extension ou de l'exagération du phénomène physiologique que nous avons étudié dans le précédent paragraphe.

Les expérimentations faites sur le foie ont montré que les modifications de la cellule hépatique qui surviennent au cours de la digestion des aliments sont absolument identiques à celles des premiers stades des lésions toxiques de ces cellules. Cette constatation permet de comprendre qu'à côté des insuffisances lésionnelles dues aux hépatites il y en ait de purement fonctionnelles dues à un excès alimentaire ; on comprend aussi que les unes et les autres se traduisent par les mêmes symptômes cliniques, puisque les modifications cellulaires sont identiques mais on dit que les unes sont fonctionnelles, parce qu'elles n'évoluent pas vers le stade de lésions définitives, et que l'insuffisance qui les traduit est essentiellement passagère.

Il est logique de penser que ce qui est vrai pour le foie l'est aussi pour le rein, bien qu'histologiquement le fait soit plus difficile à mettre en évidence ; en effet, si l'on est à présent convaincu du rôle capital que joue la cellule hépatique dans l'insuffisance du foie, l'on discute encore sur la valeur fonctionnelle qui est dévolue au glomérule et aux cellules rénales.

Quoiqu'il en soit, du point de vue expérimental et clinique, l'insuffisance fonctionnelle des reins est mise hors de doute. Castaigne qui a eu le mérite de défendre cette idée, a bien montré que chez le chien l'on pouvait faire varier momentanément la concentration maxima des urines en rendant l'alimentation plus

carnée ; rapidement, dans ce cas, l'on voit reparaître une concentration normale en redonnant assez vite à l'animal sa nourriture habituelle. De même chez l'homme, une baisse de la concentration maxima a pu être provoquée par simple application de glace sur la région rénale ; la concentration revenant à la normale dès que cessait l'application. Castaigne a observé les mêmes effets à la suite de l'ingestion de certains aliments et il conclut qu'il n'est pas douteux que toute une série de causes d'ordre pathologique ou même physiologique peuvent entraîner les mêmes effets.

La connaissance de ces faits doit toujours être présente à l'esprit, lorsque l'on tente d'interpréter une épreuve rénale. Nous insistons dès maintenant sur le fait qu'une épreuve fonctionnelle mauvaise reste sans valeur si elle est isolée, parce que le hasard a pu faire qu'elle ait été pratiquée lors d'une de ces défaillances fonctionnelles passagères dont nombre de circonstances fortuites, connues ou non peuvent être la cause.

4. Multiplicité des fonctions du rein

La multiplicité des fonctions du rein explique qu'il soit illusoire de vouloir, comme on pouvait l'espérer autrefois, jauger d'une façon globale l'activité fonctionnelle du rein. A vrai dire, aucune méthode ne peut espérer à elle seule remplir un pareil rôle. L'excrétion

urinaire des diverses substances éliminées par le rein ne se faisant pas suivant un processus identique, la fonction rénale n'est pas une entité physiologique susceptible d'être explorée par un procédé unique.

C'est donc un raisonnement faux *a priori* que d'admettre la subordination obligatoire de l'élimination de l'eau à celle de l'urée par exemple ; pas plus d'ailleurs que la fonction rénale n'est une question d'excrétion uréique seule. L'activité des reins embrasse différentes fonctions qui, dans une certaine mesure, sont indépendantes les unes des autres ; les différentes techniques qui cherchent à en pénétrer la valeur ne peuvent que se compléter, incapables de se suppléer les unes les autres, elles sont insuffisantes prises isolément à affirmer ou à nier l'existence d'un dysfonctionnement rénal même partiel.

Vouloir rechercher le parallélisme absolu des épreuves de fonctionnement rénal est donc une erreur puisque, d'après leur principe même, elles mesurent des fonctions différentes.

Sans doute il est fréquent, et l'analyse comparative des observations que nous donnons plus loin le prouve, que toutes les épreuves fonctionnelles concordent à reconnaître l'intégrité du rein ou à affirmer l'insuffisance rénale. Mais l'expérience nous a permis de nous convaincre que dans ces cas il s'agissait ou de sujets normaux, ou de sujets atteints de lésions déjà anciennes avec insuffisance rénale déjà très prononcée.

Les observations qui rapportent des résultats discordants dans une néphrite concernent bien souvent des malades dont l'atteinte rénale est peu accentuée ou relativement récente. A ce stade précoce de l'évolution du mal de Bright, il est rare qu'une sidération massive atteigne globalement toutes les fonctions rénales ; c'est alors qu'en multipliant les épreuves différentes, en les répétant, l'on arrive souvent à extérioriser par une épreuve défectueuse l'insuffisance d'une fonction. Ainsi au début, chacun des tests que nous analyserons bientôt garde son autonomie et donne une histoire qui lui est propre ; avec les progrès de la maladie, toutes les fonctions du rein finissent par être plus ou moins perturbées et dès lors tous les tests s'accordent pour indiquer un degré semblable d'imperfection rénale.

5. Spécificité relative des épreuves de fonctionnement rénal : les facteurs extra-rénaux

Parmi les procédés d'exploration de la fonction rénale, il en est qui jugent non seulement le fonctionnement des reins, mais aussi et quelquefois surtout celui d'autres organes. C'est encore là la raison des résultats souvent discordants de ces épreuves. Nous envisagerons longuement, à l'occasion de l'étude de chaque test, l'influence de ces divers organes, mais nous

voudrions déjà donner un aperçu de la spécificité souvent aléatoire des épreuves de fonctionnement du rein et des circonstances particulières durant lesquelles aucune d'elle, quelle que soit sa valeur intrinsèque, ne pourra prétendre à livrer un résultat convaincant.

Ainsi, dans l'urémie, les phénomènes strictement rénaux ne jouent pas seuls ; l'organisme peut réagir grâce à des suppléances qui, dans une certaine mesure, atténuent les effets de la lésion rénale.

Réciproquement, l'absence de suppléances provenant d'un état défectueux des organes vicariants peut déterminer des troubles graves, même avec une lésion rénale relativement légère.

Par ailleurs, et quelle que soit la technique employée, il existe des états pathologiques où les épreuves fonctionnelles perdent partiellement ou totalement leur valeur en tant que procédé d'exploration du rein.

Ainsi ces épreuves sont toujours critiquables chez les sujets atteints d'une affection de la prostate. Ce n'est évidemment pas à des malades qui vident mal leur vessie qu'il faut s'adresser pour vérifier la valeur d'épreuves de débit.

Les œdèmes, en modifiant l'élimination aqueuse, faussent beaucoup d'épreuves rénales.

Chez les hépatiques, les épreuves d'élimination ne peuvent être interprétées suivant les schémas habituels. Les perturbations du métabolisme de l'azote,

qui s'observent si souvent chez ces malades, seront discutées ultérieurement.

Chez les cardiaques, il existe un ralentissement de la circulation sanguine dans le rein qui risque de modifier les résultats des épreuves fonctionnelles.

Enfin, les troubles du système neuro-végétatif influencent d'une façon certaine le fonctionnement du rein. Nous n'en voulons pour preuve que l'anurie réflexe constatée au cours des lithiases rénales. Cet accident qui se rapproche des ligatures expérimentales doubles de l'urètre chez l'animal, est lié à un réflexe dont la cause déterminante est due à l'intervention du système nerveux. Les accidents qui se déroulent sont dus en partie à une série de déviations pathologiques des différents systèmes organiques ou tissulaires. La preuve en est dans le fait qu'une thérapeutique souvent extra rénale provoque une diurèse libératrice.

Il faut aussi signaler l'influence de certains états physiologiques, telles les périodes menstruelles ou la grossesse chez la femme, qui perturbent souvent d'une façon considérable les résultats des épreuves fonctionnelles.

6. Autres remarques

Il est encore un détail qui rend difficile l'interprétation des résultats des tests rénaux et empêche en tous

cas d'accepter sans critique les chiffres qu'ils fournissent. Certaines épreuves fonctionnelles se basent sur le recueil d'une quantité d'urine (toujours aléatoire) émise en un temps donné.

Elles fixent donc l'expérimentateur sur l'état du rein *au moment* même où on les pratique. Et c'est un raisonnement faux *à priori* que de vouloir que cet état fonctionnel rénal soit toujours le même dans toutes les circonstances et à tous les moments de la journée.

Par ailleurs, un test fonctionnel n'indique pas si le rein travaille à son taux normal ou près de son maximum ; cette notion, qui découle des précédentes, a son importance pour la valeur qu'il convient d'attribuer à l'interprétation des chiffres.

Enfin, si, comme nous l'avons dit, une épreuve fonctionnelle ne saurait donner d'indication sur l'état anatomique du rein, elle ne saurait non plus servir de guide dans l'appréciation d'une restauration fonctionnelle éventuelle. Si donc elle peut contribuer à porter un pronostic de *gravité* de la maladie, elle ne peut en aucun cas contribuer à porter un pronostic de *durée*.

7. Conclusions

Dans l'exposé de ces notions générales, nous ne voudrions pas donner l'impression, par une critique

excessive, de ne pas attacher une importance suffisante aux épreuves fonctionnelles que nous allons étudier. Nous avons voulu seulement montrer que les résultats des tests rénaux ne devaient pas être considérés comme des chiffres absolus et qu'ils exigeaient une interprétation rigoureuse.

Les épreuves qui cherchent à dépister l'insuffisance fonctionnelle du rein ont de la valeur, mais à condition d'être effectuées à bon escient, dans des circonstances précises.

C'est surtout lorsque la lésion rénale est douteuse et pour en établir l'existence que l'on doit recourir à ces méthodes. Il en est ainsi par exemple lorsqu'on cherche à pénétrer la signification de certaines albuminuries ; ou bien, quand, en face d'un hypertendu on veut se renseigner sur l'état réel de la sécrétion rénale.

Dans tous ces cas l'on multipliera les épreuves fonctionnelles et surtout on les *répètera*. La répétition des explorations permet d'éviter les causes d'erreurs dues à une épreuve unique.

Puis, enfin, on les interprètera ; les tests ne valent qu'autant que vaut le jugement de celui qui les met en œuvre.

PREMIÈRE PARTIE

Méthodes d'exploration basées sur l'élimination de l'eau et la mesure de la densité urinaire

Le pouvoir de concentration est la fonction capitale des reins. Cette notion primordiale en physiologie normale et pathologique est admise actuellement par tous les auteurs quelles que puissent être les divergences qui les séparent encore sur l'interprétation des phénomènes de sécrétion de l'urine. Pour les uns et les autres « la *fonction rénale* est *principalement caractérisée par un travail de concentration* ». C'est pour cette raison majeure que nous débuterons par son étude.

Les principales substances en dissolution dans l'urine et particulièrement l'urée, préexistent dans le plasma, d'où le rein les extrait pour les faire passer dans l'urine. Ce travail de sécrétion du rein est avant tout, comme l'a montré Ambard, un travail de concentration.

Sécréter c'est concentrer : telle est la notion primordiale qui se dégage de son étude sur la fonction rénale.

L'activité du rein, sa capacité fonctionnelle, peut se mesurer à la faculté qu'il possède de sécréter les éléments de l'urine à une concentration plus élevée. Pourtant cette capacité fonctionnelle a une limite : pour chaque substance il existe un taux de concentration dans l'urine qui ne peut être dépassé ; c'est ce taux de concentration qu'Ambard a désigné sous le nom de *concentration maxima*.

Par ailleurs, le fait qu'il existe pour chaque élément constitutif de l'urine un taux de concentration impossible à dépasser, mais susceptible de s'abaisser pour des raisons pathologiques, comporte un corollaire important, bien souligné par Ambard : il *existe un volume urinaire minimum obligatoire et nécessaire à l'excrétion des substances solides*.

Ainsi se trouvent définies les notions de *concentration* et de *débit* sur lesquelles reposent les différentes méthodes que nous allons envisager.

Mais de ces deux facteurs qui tous deux entrent en jeu pour assurer la dépuratation urinaire, il faut distinguer : d'une part, le pouvoir concentrateur des reins, qui est essentiellement une fonction rénale ;

d'autre part, le débit urinaire, qui est pour la plus large part subordonné aux fonctions rénales, mais qui est commandé aussi par toute une série de systèmes organiques autres que les reins.

Le grand mérite de Castaigne d'abord, puis de Volhard un peu plus tard fut d'insister sur cette notion du pouvoir concentrateur des reins.

Déjà Talamon, dès 1880, prenait régulièrement la densité des urines de ses brightiques ; et en 1888, dans son *Traité de l'albuminurie et du mal de Bright*, il écrivait : « Dans tous les cas, l'urine brightique a une densité inférieure à la normale : ceci est une règle absolue quelle que soit la variété anatomique que revêt la maladie.

« La densité est en rapport avec l'abondance de la polyurie ; elle peut tomber à 1003, 1002 ; elle varie ordinairement de 1005 à 1010. L'urine des 12 heures de la nuit est toujours de beaucoup plus abondante que celle des 12 heures du jour ».

Ainsi, en même temps que l'altération de la densimétrie, se trouvait décrit ce symptôme important de la polyurie nocturne, sur lequel devaient revenir 50 ans plus tard les auteurs américains avec Mosenthal qui la décrit, comme un symptôme précoce d'altération de la fonction rénale dans le mal de Bright.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES BASÉES SUR L'ÉLIMINATION DE L'EAU : LA POLYURIE PROVOQUÉE

En 1910 Vaquez et Cottet, prenant pour guide les données de la polyurie expérimentale énoncées par Albarran en 1903, décrivent l'épreuve de la diurèse provoquée.

Epreuve de la polyurie provoquée de Vaquez et Cottet

Pour mettre en œuvre ce procédé, le sujet en observation devra prendre pendant quelques jours ses repas à heure fixe, et suivre quotidiennement un régime à peu près semblable, renfermant une quantité de sel de 5 à 6 gr.

Le sujet fait trois repas par jour : à 9 h., 12 h. et 19 h.

Il boit à chaque repas 300 à 400 cc. d'eau.

Pendant trois jours on recueillera dans trois vases gradués différents :

- 1^o l'urine de 7 h. à 9. du matin ;
- 2^o l'urine de 9 h. du matin à 12 h. ;
- 3^o l'urine de 12 h. à 21 h. ;
- 4^o l'urine de 21 h. à 9 h. du matin.

Les deuxième et troisième jours le sujet prend à 7 h. 600 cc. d'eau.

Enfin les premier et troisième jours il se lève à 7 h. Les deuxième et quatrième jours, il reste couché jusqu'à 9 h. Il se couche les quatre jours à 21 h. On étudie ainsi le rôle de l'orthostatisme et du clinostatisme. Pour apprécier la valeur horaire, les auteurs ramenaient à 1 h. le débit dans chacune des fractions de 24 h. étudiées.

Les résultats de cette épreuve peuvent être schématisés de la façon suivante :

1^o *Elimination urinaire normale.* On constate alors 2 phénomènes importants. Tout d'abord, durant les deux jours où le sujet ne boit pas d'eau le matin, la diurèse horaire moyenne du jour (de 7 h. du matin à 19 h.) est deux à trois fois plus forte que celle de la nuit (de 19 h. à 7 h. du matin) ; par ailleurs, les jours où le sujet boit 600 cc. d'eau à 7 h. du matin, la quantité éliminée de 7 h. à 9 h. est beaucoup plus forte que celle des autres jours : l'eau ingérée est totalement éliminée

pendant ce laps de temps, l'urine émise étant 700 à 750 cc. ; l'attitude est sans influence.

Il y a enfin un abaissement notable de la densité au moment de la polyurie et la quantité de chlorure éliminée pendant le jour l'emporte de beaucoup sur celle éliminée pendant la nuit.

2° *Elimination urinaire modifiée par diminution du pouvoir sécrétoire rénal* ; Aucune polyurie ne succède à l'ingestion d'eau, quelle que soit l'attitude ; la sécrétion nocturne est abondante.

3° *Elimination urinaire modifiée par des troubles de l'hydraulique circulatoire*. Nulle en orthostatisme la polyurie devient abondante en clinostatisme. D'autre part, il n'y a pas parallélisme entre l'élimination de l'eau et des chlorures : la chlorurie peut être diurne et la polyurie nocturne ou inversement.

Cette épreuve de la polyurie a été pratiquée avec des variantes : Violle utilise de petites quantités d'eau. Bergougnan étudie les rapports entre les urines du jour et de la nuit, sur des périodes de temps prolongées (10 à 20 jours). Castaigne et Chaumerliac associent densimétrie et diurèse provoquée.

Enfin Volhard puis Becher décrivent l'épreuve de dilution et de concentration. Dans cette épreuve, le sujet est soumis à une ingestion abondante de boisson puis à une restriction de liquides ; de la recherche systématique de l'élimination aqueuse et de la densité

urinaire des échantillons fractionnés prélevés au cours de ces deux séries d'expérience, Volhard décrit une méthode générale d'exploration rénale.

Epreuve de dilution ou épreuve de l'eau de Volhard

Dans cette épreuve, l'on fait ingérer au sujet étant à jeun et ayant uriné 1.500 cc. d'eau ou de thé léger entre 7 h. 30 et 8 h. 30. Il doit rester au lit et uriner toutes les 1/2 heure de 8 h. à 12 h. Il importe de considérer d'une part la quantité d'urine éliminée, et le mode d'élimination, d'autre part la densité des urines.

Il est à recommander de peser le malade la veille de l'épreuve, le matin de l'épreuve, et le lendemain matin afin d'éliminer les cas d'infiltration œdémateuse qui fausseraient les résultats.

Un sujet dont les reins fonctionnent normalement élimine dans les 4 h. une quantité d'urines à peu près égale, parfois même supérieure à l'eau ingérée ; dans les deux premières heures plus de la moitié du volume total des urines est évacué ; les diverses fractions d'urine ne sont pas égales en quantité ; enfin et surtout la densité d'une des mictions doit être très basse : 1000, 1001, 1002.

Pasteur Vallery-Radot et A. Laffitte estiment qu'on

peut considérer que les résultats de l'épreuve sont bons quand l'élimination est d'au moins 1.300 cc. et la densité dans une des fractions d'urine au-dessous de 1004.

A cette épreuve de dilution doit être associée l'épreuve de concentration que nous décrirons plus loin.

Mais si l'épreuve de concentration présente un caractère vraiment original, l'épreuve de dilution n'est en somme qu'une variante de l'épreuve de l'eau de Vaquez et Cottet.

Malgré qu'elles ajoutent la recherche de la densimétrie à celle du volume urinaire toutes ces méthodes basées sur l'élimination de l'eau ne sont pas à proprement parler des procédés d'exploration de la fonction rénale ; il s'agit là d'épreuves de physiopathologie générale concernant le métabolisme de l'eau et les différents facteurs qui le régissent dans l'organisme : facteurs rénaux, cardio-vasculaires, digestifs, hépatiques, tissulaires et humoraux.

De ces différentes méthodes celle que nous avons particulièrement étudiée est l'épreuve de dilution de Volhard. Son but est la recherche non seulement de la quantité d'eau éliminée mais aussi et surtout de la concentration minima dont le rein est capable au cours de cette élimination ; elle s'oppose ainsi à l'épreuve de concentration qui est son complément indispensable.

CHAPITRE II

MÉTHODES BASÉES SUR LE POUVOIR DE CONCENTRATION GLOBALE DU REIN

En fait la fonction essentielle du rein est un travail de concentration, et Castaigne fut le premier à l'étudier indirectement par la recherche de la densimétrie des urines fractionnées.

**Etude de la concentration rénale par la densimétrie des urines fractionnées du nycthémère.
Epreuve de Castaigne.**

La technique de cette épreuve est simple et facile à mettre en œuvre. Le malade recueille chacune de ses émissions successives de l'urine du nycthémère dans des récipients séparés. La densité de l'urine doit être recherchée dans chacun de ces échantillons.

Par ailleurs, Castaigne recommande de faire ensuite deux parts des urines recueillies : l'une représentant

les urines du jour, l'autre les urines de la nuit ; ceci dans le but de dépister une nycturie qui serait la preuve d'une insuffisance rénale.

Les résultats de cette épreuve sont faciles à formuler :

Tantôt parmi des divers échantillons d'urines prélevées les uns ont une densité élevée (aux environs de 1030), les autres ont une densité basse (au-dessous de 1010). L'ensemble réalise un type *d'uniparidensité urinaire* qui nettement constatée permet d'affirmer que la fonction dépuratrice des reins est normale.

Tantôt au contraire, tous les échantillons ont une densité semblable, faible le plus souvent ; cette *paridensité basse* doit faire porter le diagnostic d'insuffisance rénale.

Ces études fort intéressantes sur la densimétrie des urines fractionnées montrent que chez un sujet sain le rein passe par des périodes alternatives de repos et de travail, extériorisées par une densité qui varie au cours des heures, s'élevant ou s'abaissant selon les moments, l'élasticité fonctionnelle du rein lui permettant de ne pas travailler constamment au maximum de ses possibilités.

Chez un sujet atteint d'insuffisance rénale au contraire, le rein ayant une puissance dépuratrice faible travaille constamment au maximum.

Ainsi se dégage cette notion fondamentale de la *souplesse du rein normal*.

Epreuve de concentration de Volhard

L'épreuve de concentration de Volhard est dérivée du même principe ; elle fut maintes fois remaniée par son auteur lui-même. Pasteur Vallery-Radot et Abel Laffitte ont longuement étudié cette épreuve dont ils ont fait la critique. La technique qu'ils nous ont enseigné est la suivante :

Technique :

Le malade reste au lit et n'ingère pendant 24 h. que du pain, de la viande, des œufs, des pâtes, du riz ou des pommes de terre normalement salés (les légumes verts et les fruits sont exclus). Il boit en tout 400 à 500 cc. par petites quantités très fractionnées. Le sujet urine toutes les 3 h. Normalement le volume des urines varie de 300 à 700 cc. Mais ce qu'il importe de considérer avant tout, c'est la densité des urines : une des mictions doit avoir une densité d'au moins 1025. La densité est souvent très supérieure, pouvant aller jusqu'à 1032, 1035 et au delà. Si, au bout de 24 h., on n'a pas constaté une densité de 1025 au moins, il est préférable de continuer l'épreuve pendant une journée car le maximum de concentration peut s'effectuer tardivement. Si la densité n'atteint 1025 dans aucune des fractions d'urine, on en conclura que les reins concentrent mal.

Pour l'affirmer malgré tout, il faut encore tenir compte de la quantité d'urine éliminée qui doit toujours être nettement inférieure à la diurèse habituelle.

Par ailleurs, nous pensons qu'il est préférable, contrairement aux prescriptions de Volhard, de faire précéder l'épreuve de dilution par l'épreuve de concentration, en raison des retards possibles de l'élimination de l'eau chez les insuffisants rénaux.

Ainsi l'épreuve de concentration associée à l'épreuve de dilution permet selon Pasteur Vallery-Radot d'apprécier la « souplesse » rénale. Un sujet dont les reins fonctionnent normalement a une « *élasticité* » de concentration qui s'étend au moins de 1003 à 1025 (Pasteur Vallery-Radot). Si cette élasticité n'est pas atteinte dans un sens ou dans l'autre, il existe un trouble fonctionnel.

Critique de la méthode de Volhard

Les deux épreuves de Volhard ont le grand avantage d'une simplicité technique extrême qui leur donne le mérite d'être pratiques. Une éprouvette graduée et un densimètre sont une instrumentation qui reste à la portée de tout médecin praticien.

Mais il faut établir une distinction entre les valeurs respectives des deux composantes de l'épreuve.

L'épreuve de dilution dérivée de l'épreuve de l'eau

de Vaquez participe en fait à tous les inconvénients de celle-ci. Sur elle interviennent tous les facteurs extra rénaux déjà envisagés qui en réduisent singulièrement la valeur. Par ailleurs, elle doit être évitée chez les hypertendus où elle aurait pu être la cause de certains accidents.

L'épreuve de concentration est autrement intéressante. Elle est supérieure à la précédente en ce sens « qu'un rein déficient est capable d'éliminer rapidement des urines de faible densité après ingestion d'eau, alors qu'il est incapable à aucun moment de concentrer l'urine au-dessus d'un chiffre déterminé (Paillard) ».

Par ailleurs, contrairement à la plupart des tests qui jugent globalement le rein sur sa capacité de concentrer et d'excréter un élément isolé, l'urée, l'épreuve de concentration révèle la capacité globale de concentration du rein. Ajoutons qu'elle est absolument sans danger, si l'on s'abstient de la pratiquer chez les sujets en état d'insuffisance rénale manifeste. Elle serait d'ailleurs, chez de tels malades, absolument inutile et superflue.

Cependant, Chabanier et Lobo-Onell objectent qu'on ne mesure par l'épreuve de Volhard qu'une concentration globale fortuite et comme prise au hasard à un moment où l'on ignore si le rein dont on sait la souplesse fonctionne ou non à son maximum. « Une concentration n'a de signification du point de vue rénal

que lorsqu'elle a la valeur d'une concentration limite, c'est-à-dire lorsqu'elle représente la plus forte concentration de la substance considérée que les reins d'un patient soient susceptibles de réaliser ».

Sans doute du point de vue absolu cette critique est-elle parfaitement valable et il est exact que l'épreuve de Volhard ne peut avoir la prétention de mesurer la concentration maxima; qu'elle ne révèle même pas la concentration globale la plus forte que puissent réaliser les reins. Peu importe d'ailleurs, puisque, pratiquement, cette méthode détermine malgré tout, si les reins sont capables d'une concentration globale *suffisante*.

Néanmoins, pour répondre à cette critique, Lashmet et Newburgh modifient l'épreuve en soumettant leur malade à un régime fixe pendant 3 jours, de façon à restreindre les liquides ingérés et à porter l'excrétion des solides à leur plus grande concentration.

Par ailleurs l'albumine n'étant pas un produit normal de déchet, ils proposent de corriger les chiffres de la densité urinaire au cas où elle serait présente dans l'urine. Moins de 0 gr. 5% d'albumine ont une valeur négligeable, 2% par contre l'augmente de plus de 7.

En fait, toutes les modifications de techniques que l'on a voulu apporter à l'épreuve de concentration n'ont fait qu'en limiter sa valeur en lui enlevant son

caractère pratique de simplicité ; peu importe qu'un test n'ait pas la rigueur scientifique d'une expérience de laboratoire s'il a une portée clinique suffisante.

L'épreuve de Volhard de concentration est en pratique l'un des meilleurs témoins de la fonction rénale.

DEUXIÈME PARTIE

Méthodes d'exploration basées sur l'élimination provoquée par l'injection ou l'ingestion de substances étrangères

Parmi ces méthodes, la plus courante est l'épreuve que Rowntree a basée sur l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine ¹. C'est donc elle que nous étudierons tout d'abord.

CHAPITRE PREMIER

ÉPREUVE

A LA PHÉNOL-SULFONE-PHTALÉINE DE ROWNTREE ET GERACHTY

Depuis longtemps l'on savait que certains médicaments, même administrés à doses minimales pouvaient devenir toxiques chez les malades atteints de Mal de Bright.

1. Au cours de ce travail nous abrègerons cette substance par les 3 initiales P.S.P. sous lesquelles il est désormais admis de la désigner.

Hahn avait remarqué que chez certains goutteux l'essence de térébenthine ne communiquait pas à l'urine cette odeur de violette qu'elle leur donne habituellement chez les sujets normaux.

Charcot, dans sa thèse, relève le danger des médicaments actifs administrés au cours de lésions rénales et il conclut que chez les brightiques l'élimination de ces substances commence plus tard, dure plus longtemps que chez le sujet sain et qu'enfin les urines contiennent une moindre quantité de l'agent médicamenteux.

C'est alors que Lépine, Vincent, Desprez montrent le parti qu'on peut tirer de l'épreuve de l'iodure en injection sous-cutanée. Après eux, Mlle Chopin recherche l'élimination du salicylate de soude administré par voie digestive. D'autres substances furent ainsi étudiées : sels de potasse, carbonates, alcalins, iode, etc.

Mais c'est vraiment à Bouchard que revient l'idée d'avoir songé à rechercher la valeur fonctionnelle des reins par l'étude de l'élimination d'une substance colorante introduite dans l'organisme.

Méthode d'inspiration française, c'est en France qu'elle reçut sa réalisation pratique en 1897 lorsqu'Achard et Castaigne publièrent leurs premiers travaux sur l'épreuve au bleu de Méthylène.

On tenta bien de substituer d'autres corps au bleu :

la rosaniline (Lépine), le carbonate de fer (Guyon et Albaran.), la caséine, mais l'épreuve au bleu de Méthylène réalisait un progrès si considérable dans l'étude de la fonction rénale qu'elle devait longtemps rester classique et que, même à présent, de nombreux médecins groupés autour de son auteur ont voulu lui rester fidèles.

C'est vers la même époque que divers expérimentateurs observant que le rein n'éliminait pas toutes ces substances étrangères suivant le même rythme, voulurent s'appuyer sur ce fait pour jeter les bases d'une classification anatomique des néphrites. Bard et Bonnet comparant l'élimination du bleu de méthylène à celle de l'iodure crurent pouvoir déterminer la nature scléreuse, épithéliale ou mixte d'une néphrite. Achard et Grenet ont bien montré combien cette classification était artificielle.

Les recherches de Pasteur-Vallery-Radot dans sa thèse devaient ultérieurement faire échouer une tentative nouvelle et semblable apparue en Allemagne sous l'inspiration de Schlayer.

En vérité il faut attendre 1914 pour que Widal, A. Weill et Pasteur Vallery-Radot divulguent en France la méthode colorimétrique à l'aide de la P.S.P., proposée en Amérique en 1910 par Rowntree et Gerahty.

Reprise et étudiée par Widal, André Weill et Pas-

teur Vallery-Radot, elle fut confronté par ces auteurs avec les autres épreuves fonctionnelles connues, et en particulier la constante d'Ambard. Ce sont les résultats de ces travaux qui, donnant à cette méthode une valeur considérable, ont fait de l'épreuve de perméabilité rénale à la P.S.P. la recherche courante et de pratique aisée qu'elle est devenue aujourd'hui.

La phénol-sulfone-phtaléine

La P.S.P. fut découverte par Remsem ; c'est une poudre cristalline rouge brillant, légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool, facilement soluble en présence des alcalins.

Son injection n'est pas toxique et n'est pas irritante localement. Enfin, elle est excrétée par les reins avec une rapidité extraordinaire : elle apparaît dans l'urine dans les quelques minutes qui suivent l'injection. En solution alcaline, elle présente une couleur rouge brillante qui se prête admirablement au dosage colorimétrique.

Rowntree et Gerahty ont bien montré expérimentalement le rôle spécifique du rein dans l'excrétion de la P.S.P. Si l'on songe que l'injection sous la peau de 6 mgr. de P.S.P. représente chez un sujet de 60 kgr. une dilution de 1/10.000.0000 environ, l'on réalisera du même coup le pouvoir du rein qui arrive à concen-

trer dans l'urine jusqu'à 50% de la substance dans l'heure qui suit l'injection.

Il semble que l'on ait pu démontrer que cet effort d'élimination était surtout dévolu aux cellules des tubulies mais les recherches sont peu précises dans l'impossibilité où l'on se trouve de fixer la P.S.P. dans les cellules rénales.

Technique

L'épreuve doit être pratiquée le matin chez un sujet à jeun. Dans le quart d'heure qui précède l'injection le malade doit absorber la valeur de deux verres d'eau, environ 300 cc.; immédiatement avant il videra sa vessie. L'on injecte alors par voie intraveineuse de préférence 1cc. d'une solution contenant 6 mgr. de P.S.P. par cc.; 70 minutes exactement après cette injection, le sujet urine de nouveau. Pour s'assurer que cette dernière émission a vidé complètement la vessie de son contenu, l'on peut, sans avoir prévenu le sujet, lui demander d'uriner à nouveau quelques minutes plus tard. Normalement il ne doit émettre que quelques cc. d'urine. C'est seulement au cas où la voie veineuse serait impraticable que l'on aurait recours à la voie intramusculaire en pratiquant l'injection profondément dans la masse sacro-lombaire.

Les fautes de technique ont une telle importance

dans cette épreuve et elles ont été la source de tant de critiques injustifiées que nous ne craignons pas d'insister sur certains détails dont les conséquences peuvent être immenses.

En premier lieu le calibrage de la seringue doit être rigoureux ; il est indispensable d'utiliser les seringues exactement calibrées à 1 cc. conçues à cette intention. Toute la dose doit pénétrer dans la veine ; la perte de quelques gouttes ou leur injection dans le tissu cellulaire sous-cutané fausseraient gravement le résultat. Nous avons calculé que 3 à 4 gouttes perdues représentent environ 10% de l'échelle colorimétrique et si l'on songe que beaucoup de chirurgiens fixent à 40% la limite minima de leurs interventions chez les urinaires l'on se convaincra que ces 10% peuvent peser lourdement dans leur décision.

Pour diminuer l'importance relative de ces fautes de technique nous avons essayé à la suite de H. Blanc, d'injecter par voie intraveineuse 4 cc. d'une solution quatre fois plus diluée ; nous avons souvent constaté dans les quelques heures qui suivaient l'injection l'apparition de malaises, avec frissons, courbature, élévation thermique. Nous ne pouvons proposer aucune hypothèse satisfaisante pour expliquer ces phénomènes, mais leur apparition fréquente a du nous faire renoncer à cette méthode.

La comparaison de l'échantillon d'urine avec l'échelle

colorimétrique est d'une extrême simplicité, mais encore doit-on, se mettre là à l'abri de certaines erreurs

L'examen tout d'abord doit être effectué immédiatement et tout au plus dans les 12 heures.

La solution étalon qui sert à réaliser l'échelle colorimétrique sera de même provenance que la solution de P.S.P. injectée. Il est bon de vérifier de temps en temps ces tubes étalons qui pâlisent à la longue ; et il est rare que l'on ne soit pas obligé de les renouveler après un an.

Les urines seront filtrées si elles sont troubles, non sur du papier, mais sur coton.

Il est bon de pratiquer la dilution au demi-litre au lieu d'un litre si la coloration est faible. Dans ce cas l'on divisera, bien entendu, par deux le résultat obtenu.

Il n'est pas jusqu'au titrage de la solution de lessive de soude utilisée dans l'alcalinisation des urines qui n'ait son importance.

Cristol et Bonnet, de Montpellier, font très justement remarquer que la P.S.P. étant un indicateur coloré dont la teinte varie avec la quantité d'alcali présent dans la solution, il n'est pas indifférent d'employer des quantités de soude de titre variable. Chez des sujets dont l'élimination était forte l'erreur a pu atteindre jusqu'à 30%.

On utilisera donc une solution de lessive de soude de titre connu, 15 % par exemple, conservée en flacon

paraffiné et l'on prélèvera pour chaque échantillon d'urine examiné une quantité fixe de cette solution, soit 3 cc.

Résultats

Si l'on tient compte de ces conditions indispensables, l'épreuve à la P.S.P. devient une méthode vraiment précise. Nous avons pratiqué régulièrement chaque matin pendant une semaine une injection intraveineuse de 6 mgr. de P.S.P. chez deux sujets normaux. Les taux d'élimination pour chacun d'eux pris séparément sont restés remarquablement fixes d'un jour à l'autre et l'écart physiologique n'a jamais atteint 5% pour le même sujet.

La voie d'absorption du colorant a été étudiée par de nombreux auteurs.

L'injection intraveineuse permet une absorption immédiate, en canalisant le colorant de la façon la plus directe. Aucun facteur n'intervient ici dans la voie de transmission.

Dans l'injection intramusculaire au contraire l'état tissulaire intervient dans une certaine mesure.

Delort et Morisse ont pu vérifier que chez les sujets gros et obèses l'absorption était plus rapide que chez les sujets maigres ; de ces faits peuvent résulter des variations d'ordre purement physiologiques indépen-

dants du fonctionnement rénal. C'est pourquoi, dans tous les cas où elle fut réalisable, nous avons préféré la voie intraveineuse.

Rowntree et Gerahty ont recherché chez plusieurs centaines de sujets quels pouvaient être les taux normaux d'élimination lorsque l'on faisait varier la voie d'injection. Dans tous les cas, ils ont pu montrer que la plus grande partie de la P.S.P. injectée était éliminée dans la première heure et que l'élimination était presque totale après 2 heures.

Après injection intraveineuse, le colorant apparaît dans l'urine dans les premières minutes ; au bout d'une heure la quantité moyenne éliminée chez un sujet normal est 67%.

Après injection intramusculaire dans la masse sacro-lombaire, le colorant apparaît entre la 5^e et la 10^e minute qui suit l'injection ; la quantité moyenne éliminée en une heure est de 51,8 à 64,1 %.

En fait, Widal, Weill, Pasteur Vallery-Radot montrent qu'en 70 minutes un individu dont les reins fonctionnent normalement doit éliminer 51 à 63 % de la P.S.P. injectée. Plus tard, Pasteur Vallery-Radot constate que l'injection intramusculaire dans les muscles sacro-lombaires donne des résultats souvent discordants, et il conseille l'injection intraveineuse dans tous les cas où elle est possible.

Sans doute nous est-il impossible de rapporter ici

tous les travaux qui ont eu pour but l'étude de l'élimination de la P.S.P. ; mais nous citerons pourtant l'excellent travail de Serane qui dans une étude portant sur plus de 1.000 malades exprime ses conclusions en ces termes : «... la diminution d'élimination de la P.S.P. précède l'augmentation de l'urée du sang dans l'évolution de la néphrite ; d'autre part, le dosage de l'azotémie et la recherche du taux d'élimination des substances colorantes s'adressent sans doute à des fonctions rénales différentes, bien que voisines, et dès lors ces deux épreuves ne peuvent se substituer l'une à l'autre, mais seulement se compléter bien qu'il soit démontré qu'une perméabilité satisfaisante à la P.S.P. permette de conclure à une azotémie également normale ».

Ces conclusions peuvent résumer l'ensemble des travaux qui ont été accomplis sur cette question.

Critique de la méthode

Depuis sa diffusion en France, nulle méthode ne fut plus critiquée que l'épreuve de Rowntree et Gerahty.

Ceci tient tout d'abord au fait que beaucoup de médecins trouvant dans cette épreuve un test facile, exagérèrent sa portée et crurent pouvoir apprécier, grâce à elle, la fonction rénale d'une façon globale. Quoi d'étonnant qu'ils fussent déçus souvent sur les résultats qu'ils recueillirent. Il n'en fallut pas plus

pour que les détracteurs de la méthode la voulussent réduire à néant. Nous ne saurions trop insister sur le fait qu'aucun test ne peut songer à juger par lui seul de la valeur du rein ; tout au plus peut-il espérer saisir la valeur d'une de ses fonctions à un moment donné et c'est seulement par la réunion de quelques épreuves de choix, par leur répétition au besoin, que l'on peut apprécier la capacité fonctionnelle du rein. De ces épreuves, celle qui vise à étudier l'élimination de la P.S.P. est certainement l'une des meilleurs.

Nous ne reviendrons pas ici sur les critiques que l'on peut formuler d'une façon générale pour toutes les méthodes d'exploration rénale, et que nous avons déjà exposées. L'épreuve de Rowntree et Gerahty y participe au même titre que les autres.

Nous étudierons aussi ultérieurement dans un chapitre final les valeurs comparées de ces tests différents.

Nous voudrions seulement étudier ici les critiques qui tendent à mettre en doute la valeur spécifique de la P.S.P. en tant que méthode d'exploration du rein.

Nous analyserons donc les facteurs physiologiques qui peuvent influencer son élimination et le rôle qu'il faut accorder aux facteurs extrarénaux et en particulier au foie. De cette analyse rapide nous essaierons de tirer argument pour affirmer à nouveau la valeur vraiment spécifique de la P.S.P. en dehors de certains cas d'exception que nous exposerons.

1. *Facteurs physiologiques*
pouvant influencer l'élimination de la P.S.P.

Rowntree et Gerahty eux-mêmes furent les premiers à rechercher sur l'animal le rôle que pouvaient jouer les diurétiques dits rénaux dans l'élimination du colorant. En pratique, chez l'homme normal, ils concluent que la digitale, le calomel, la diurétine, la caféine n'exercent aucune influence sur le taux de l'élimination. D'autre part, l'expérience montre que la quantité d'urines émises est sans aucun rapport avec la quantité du colorant éliminé; 3 cgr. du colorant ont pu être éliminés dans 12 cc. d'urine, c'est-à-dire à une concentration environ 2.500 fois supérieure à celle de la dilution sanguine. Boyd a pu, dans un cas, récupérer 40% de la dose injectée dans 5 cc. d'urine. Inversement, des proportions très faibles ont été observées avec des débits aqueux considérables.

Pourtant Lundsgaard et Moeller trouvent qu'une oligurie extrême peut diminuer l'élimination.

Langeron et Germenot par contre n'attribuent pas d'influence à l'oligurie. Pour eux, seule la polyurie importe et lorsqu'elle dépasse 3 litres par jour l'élimination de la P.S.P. est retardée.

De ces conceptions différentes il semble que l'on puisse conclure avec Volhard que « *l'oligurie et la polyurie n'ont pas une influence manifeste si l'on élimine les cas extrêmes* ».

Le Professeur Castaigne, revenant dans une étude récente sur l'épreuve au bleu de méthylène, exprime en ces termes les raisons qui lui font toujours préférer cette méthode :

« La courbe de densité de l'urine normale est nettement polycyclique et ce polycyclisme correspond, dans les parties hautes de la courbe, à une augmentation de toutes les substances que doit éliminer l'urine (même du rouge si on en a injecté) ; dans les parties basses de la courbe, il y a au contraire une diminution de toutes ces mêmes substances ; or, on ne peut pas savoir quel est le cycle urinaire au moment de l'injection de rouge ; je crois donc que chez un sujet tout à fait normal on peut avoir des éliminations faibles, parce que dans les 3/4 d'heures où les urines ont été recueillies le sujet examiné était à l'une des parties basses de son rythme urinaire » et il conclut :

« La méthode du bleu a l'inconvénient de durer longtemps, mais elle permet de porter le diagnostic que l'on cherche sur l'intensité de coloration, non pas d'une seule émission, mais de toute une série d'entre elles et aussi sur la durée totale de l'élimination ».

Une critique un peu analogue est formulée par Chabanier qui par assimilation avec les « faux débits de l'urée » que peut provoquer la polyurie d'un rein malade (2^e loi d'Ambard), conclut à l'existence

de « faux débits phtaléiniques. Mais en réalité l'excrétion de l'urée ne suit pas une courbe toujours parallèle à celle de la P.S.P.

Buzeu, de Bucarest, a montré que le repos, la digestion, le sommeil n'ont pas d'influence sur l'élimination.

Les narcotiques la réduiraient légèrement.

L'orthostatisme n'aurait aucune influence, mais Bosquet ayant constaté chez deux de ses malades une altération de la constante et de la P.S.P. dans la position debout, recommande toujours la position allongée durant la période d'élimination.

En, somme dans tous ces cas, il s'agit de conditions particulières altérant l'épreuve de façon insignifiante et en tous cas, faciles à éviter.

Tout autre sont les cas où il existe une altération de l'équilibre circulatoire. Rowntree et Gerahty ont montré que la congestion passive des reins, qui accompagne l'insuffisance cardiaque se traduit par une diminution de l'élimination de la P.S.P. De même qu'il existe une azotémie par oligurie chez ces malades, de même la défaillance cardiaque ralentit le débit du sang dans les reins, sans que pour cela il existe de néphrite véritable.

Lorsque l'énergie cardiaque se rétablit, l'élimination de la P.S.P. augmente ; elle a pu passer ainsi de 16 % à 55 %, en l'espace d'une semaine sous la seule influence des tonicardiaques.

Merklen étudiant l'épreuve de Rowntree chez des vieillards, non hypertendus non cardiaques, et ne présentant aucun signe d'insuffisance rénale, trouva souvent des taux d'élimination nettement déficients. Il réussit à donner dans beaucoup de cas la preuve d'une insuffisance myocardique et circulatoire latente en élevant les taux d'élimination par la seule administration de digitaline.

C'est encore à un trouble circulatoire qu'il convient de rapporter les éliminations anormales que l'on observe chez les mélancoliques anxieux. Nous avons constaté personnellement au pavillon de l'isolement de l'Hôpital Bichat que ces malades dont la pression diastolique est anormalement élevée, voient s'accroître leur capacité d'élimination à mesure que le syndrome psychique s'améliore.

Une fois de plus ces faits nous montrent que la P.S.P. comme d'ailleurs les autres épreuves que nous étudierons, renseignent non sur l'état *anatomique* des reins, mais sur la fonction rénale. Or, cette *fonction rénale* est sous la dépendance étroite de la fonction circulatoire. Comme l'ont montré Josue et Parturier, l'équilibre cardio-rénal nécessaire à la dépuraction urinaire normale, et qui peut être rompu du fait du cœur ou du fait des reins, tend à se maintenir grâce à la suractivité cardiaque dans les néphrites, au pouvoir de concentration rénale dans les cardiopathies

décompensées. La P.S.P. chez ces malades indique surtout les variations de cet équilibre cardio-rénal, mais elle perd sa valeur spécifique dans la mesure du fonctionnement rénal.

*2. Les facteurs extra rénaux
dans l'élimination de la P.S.P.*

Sans doute l'influence de la fièvre, de l'état circulatoire, peuvent rentrer dans le cadre des facteurs extra rénaux. Mais nous voudrions surtout étudier sous ce titre le rôle des autres viscères qui, en dehors du rein, peuvent contribuer à l'élimination de la P.S.P. Le rein, autrement dit, est-il le seul organe qui, d'une façon spécifique, élimine le colorant introduit dans l'organisme ? Cette discussion est d'importance, car elle est le principal argument des détracteurs de la méthode. Pour ces derniers, le foie joue à côté du rein un rôle essentiel dans l'élimination de la P.S.P. Mais, s'ils sont d'accord pour incriminer le foie, ils ne le sont plus lorsqu'il s'agit d'exposer le mode selon lequel cet organe est sensé agir.

Pour les uns, le foie pathologique trouble l'élimination du colorant par défaut, pour les autres, c'est par un excès d'élimination que le foie malade traduit sa lésion.

Nous étudierons l'une et l'autre de ces hypothèses.

1° Action du foie dans les éliminations de P.S.P. troublées par défaut.

Rowntree et Gerahty reconnaissent que le foie peut excréter une partie de la P.S.P. mais, parce qu'ils ne retrouvent que des traces de colorant dans les selles, ils concluent que la portion excrétée avec la bile est réabsorbée par les intestins et finalement éliminée par les reins.

Kendall, mêlant 1 cc. de P.S.P. avec les différents organes hachés menus d'un chien sacrifié, constate que le foie en détruit près de 100 % alors que les autres organes sont presque sans influence. Il en conclut que le foie peut détruire la P.S.P. mais que dans les conditions habituelles la rapidité de l'élimination l'empêche de retentir sur elle d'une façon appréciable.

Winckelstein, injectant à des chiens 50 mgr. de P.S.P. dissous dans 3 cc. d'eau, observe que le colorant fait son apparition dans la bile 25 minutes après l'injection et seulement sous forme de trace.

Simici et Dimitriu, Popescu Buzeu confirment ces expériences et montrent de plus que la P.S.P. ne se retrouve ni dans l'estomac ni dans la salive.

Se basant sur ces faits d'expérience, qui semblent prouver l'affinité du foie pour la P.S.P. et le rôle joué par lui dans l'élimination du colorant, nombre d'auteurs ont cru pouvoir affirmer qu'une atteinte hépatique pouvait provoquer à elle seule, en dehors de

toute atteinte rénale, une diminution de l'élimination de la P.S.P.

En réalité, l'on peut parfaitement concevoir que si l'élimination de la P.S.P. est déficiente, c'est peut-être parce qu'un trouble rénal coexiste avec la lésion hépatique.

En effet, la plupart des observations qui tendent à incriminer le foie au cours d'éliminations déficientes de P.S.P. concernent en réalité des malades atteints de troubles hépatiques et rénaux.

Ainsi les dix observations d'Eggert Moeller et Lunds-gaard rapportées par Chabanier concernent des sujets porteurs de lésions hépatiques, mais aussi de signes d'insuffisance rénale.

L'étude de Mauriac concerne des animaux intoxiqués par l'azotate d'urane et atteints d'insuffisance rénale par néphrite chronique.

Trouvant chez ces animaux un véritable effondrement de l'élimination de la P.S.P. malgré une azotémie normale, Mauriac explique ce fait par une insuffisance hépatique associée qu'il considère comme démontrée par une hyperglycémie provoquée anormale et une élévation du coefficient de Maillard, malgré l'absence de lésions histologiques évidentes.

En réalité, l'association d'une urée sanguine normale et d'une perméabilité déficiente à la P.S.P. ne représente pour nous qu'une confirmation de la sensibilité de la méthode, à déceler l'insuffisance rénale.

Dans les hépatites pures, l'élimination du colorant ne semble pas diminuée. En effet Abramson a pu s'en assurer en recherchant cette épreuve chez 50 malades de 12 à 72 ans atteints d'ictères non compliqués ; chez tous ces sujets l'élimination de la P.S.P. était normale.

2° Action du foie dans les éliminations de P.S.P. troublées par excès.

Pour d'autres auteurs le foie malade traduirait sa lésion par un excès d'élimination.

Bernheim, Olivet, Prufer, les premiers, concluent de leurs travaux que 20 à 30% du colorant sont excrétés normalement par le foie ; la plus grande part serait réabsorbée par les intestins et finalement éliminée par les reins ; mais si la fonction hépatique est déficiente, les reins suppléent à cette insuffisance et excrètent davantage de colorant. A l'appui de cette hypothèse ils rapportent le cas d'un cirrhotique dont l'élimination atteignait 80%.

Hammer et Wipple, transportant cette simple hypothèse sur un plan expérimental, provoquent d'abord de grosses altérations hépatiques par chloroformisation prolongée de chiens après une période de jeûne de 24 à 60 h. Ils injectent alors 60 mgr. de P.S.P. et en recherchent l'élimination après 2 h. dans le duodénum et dans la vésicule. Ils recueillent ainsi 4% de

colorant par la sonde duodénale et 6 % dans la vésicule soit un total de 10 % qui représenterait l'augmentation de l'élimination par rapport au taux constaté normalement avant l'expérience.

En réalité, les conditions de l'expérience sont très particulières : la quantité injectée est considérable puisqu'elle est dix fois plus importante que la dose usuelle et l'élimination porte sur une période de 2 h. C'est donc se placer dans des conditions physiologiques tout à fait différentes de l'épreuve courante.

Les expériences menées plus récemment par Mac Nider et G.-L. Donnelly sont plus intéressantes.

Ces auteurs administrent à des chiens 10 cc. par kgr. d'une solution d'éthyl alcool à 40 % et cela pendant des périodes prolongées de 6 mois à 2 ans. Chez 7 de ces chiens l'élimination de la P.S.P. augmenta dans des proportions notables puisqu'elle put varier de 62 à 96 % de 64 à 82 % de 58 à 72 %. Le plus souvent s'associaient des signes d'altération rénale avec albumine, cylindres, mais azotémie normale. Il existait aussi de la glycosurie et l'acétone et l'acide diacétique étaient présents dans les urines. Chez les chiens sacrifiés on put se convaincre de l'existence de lésions histologiques qui, propagées de la périphérie au centre envahissaient les 2/3 du lobule.

Les chiens dont l'élimination n'avait pas varié ne présentaient pas ces lésions.

De ces faits, les auteurs concluent que la lésion hépatique est la cause de l'augmentation de l'excrétion rénale; ce trouble dans la fonction hépatique étant dû, soit à une diminution de l'excrétion dans l'intestin (Rowntree et Gerahty), soit à un abaissement du pouvoir de destruction du foie (Kendall).

Il était intéressant, à la suite de ces travaux purement expérimentaux de rechercher une confirmation clinique. Nous avons choisi une série de 20 sujets de 35 à 56 ans dont l'intoxication éthylique était plus ou moins ancienne, mais indubitable. Aucun ne présentait de signes d'atteinte rénale jugée par le dosage de l'urée sanguine, l'examen des urines et du culot de centrifugation. Chez tous ces sujets, nous avons trouvé des éliminations normales et souvent apparemment élevées à en juger par la comparaison avec les éliminations moyennes d'autres sujets normaux.

L'élimination en un quart d'heure atteignait en effet de 35 à 45 % et en 70 minutes de 66 à 80 %.

En dehors de ces cas particuliers nous avons souvent été frappé par ces taux d'élimination élevés. Certains auteurs ont même rapporté des cas d'hyperméabilité paradoxale, chez des sujets atteints d'albuminurie simple (Montague, L. Boyot, Baetger, Baron dans sa thèse). Dans tous ces cas il est peut-être intéressant de rechercher l'existence d'une altération hépatique et d'une intoxication éthylique en particulier.

De tous ces faits nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes : il semble bien que certaines altérations hépatiques dont la nature exacte serait à préciser augmentent l'élimination de la P.S.P. ; mais lorsqu'il existe en même temps un trouble rénal associé à un trouble hépatique, il n'est pas démontré que l'excès d'élimination qui résulte de l'altération du foie puisse ainsi masquer en la compensant l'insuffisance d'élimination qui résulte de l'altération du rein.

Ainsi l'épreuve de la P.S.P. garde dans la plupart des cas ce caractère spécifiquement rénal qui mérite de la conserver au premier plan des méthodes d'exploration de la fonction du rein.

CHAPITRE II

L'ÉPREUVE DE LA PHÉNOL-SULFONE-PHTALÉINE EN UN QUART D'HEURE

Il est facile de concevoir que si l'on prolonge suffisamment le temps d'une épreuve d'élimination tous les sujets mis en expérience finiront par totaliser des éliminations semblables de colorant que leur rein soit normal ou pathologique. La prolongation d'une épreuve d'élimination ne peut donc se faire qu'au détriment de sa précision et de sa valeur.

C'est pour essayer de remédier à cet inconvénient que nous avons cherché à étudier avec notre Maître Pasteur Vallery-Radot le rythme de l'élimination normale du colorant dans les échantillons d'urine fractionnés prélevés 1/4 d'heure, 1/2 heure, 1 h. et 2 h. après l'injection intraveineuse de P.S.P.

La plupart des cliniciens en Amérique recherchent l'élimination du colorant 2 heures après l'injection.

En France, depuis que cette épreuve a été proposée par Widal, Pasteur Vallery-Radot et André Weill en 1914, c'est au bout de 1 h. 10 que les urines sont examinées.

Récemment, Chapman et Halsted ont étudié l'élimination de la P.S.P. pendant 2 heures sur les urines fractionnées.

A vrai dire, l'idée de raccourcir l'épreuve de Rowntree était déjà venue à Hélouin qui recherchait l'élimination du colorant dans deux échantillons d'urine prélevés le premier 30 minutes, le second 60 minutes après l'injection. Malheureusement, ses déductions sont fort discutables car, lorsqu'il observe une élimination insuffisante pour la première demi-heure, mais bonne dans le résultat total d'une heure, il conclut qu'« il est probable que le sujet n'avait pas vidé complètement sa vessie au bout des 30 premières minutes et qu'il l'avait mieux vidée après les 60 minutes, d'où émission totale normale, mais décalage du colorant en faveur des 30 dernières minutes ». C'était ainsi refuser à l'épreuve fractionnée tout intérêt pratique.

En réalité, nos recherches nous ont montré que l'épreuve en un quart d'heure rend non seulement plus pratique, mais encore plus sensible ce procédé d'exploration fonctionnelle des reins.

Nos investigations ont porté sur 81 sujets, 6 d'entre eux étaient des sujets normaux, en parfaite santé.

75 étaient des malades, en particulier des hypertendus, des brightiques, des convalescents de néphrite, d'anciens syphilitiques, dont il fallait explorer la fonction rénale.

Chez tous nous avons pratiqué, d'une part l'épreuve de la P.S.P. suivant la méthode classique et suivant la méthode fractionnée, d'autre part d'autres méthodes courantes d'exploration fonctionnelle des reins (constante d'Ambard, coefficient de Van Slyke, épreuves de dilution et de concentration).

La technique que nous avons employée pour l'étude de l'élimination de la P.S.P. a été la suivante :

Le malade était, autant que possible, à jeun, obligatoirement étendu durant toute l'épreuve. On lui faisait absorber un à deux verres d'eau. Dix ou quinze minutes plus tard, la vessie était vidée à fond. Immédiatement après, on injectait le colorant en notant l'heure. L'injection était intraveineuse. On injectait 1 cc. d'une solution contenant 6 milligrammes de P.S.P. très exactement mesuré au moyen d'une seringue de précision de faible diamètre. On veillait à ne pas perdre de colorant durant l'injection. Les urines étaient recueillies par miction spontanée, au besoin par sondage, un quart d'heure, une demi-heure, une heure et deux heures après l'injection. La P.S.P. était dosée par la méthode colorimétrique habituelle.

Nous avons tenu compte essentiellement de deux

chiffres : le taux éliminé en un quart d'heure et le taux éliminé en une heure, qui se rapproche beaucoup de celui de l'épreuve classique en 70 minutes : nos examens nous ont montré, en effet, que des reins normaux éliminent au moins 50 % du colorant en une heure. Nous avons comparé les chiffres obtenus en un quart d'heure et en une heure, d'une part entre eux, d'autre part aux résultats des autres épreuves rénales.

Chez 6 sujets normaux nous avons constaté que l'épreuve en un quart d'heure donnait un chiffre supérieur à 25 % et l'épreuve en une heure un chiffre supérieur à 65 %. Les autres procédés d'exploration, utilisés à titre de contrôle, ont donné des résultats normaux.

Les malades, sur lesquels ont porté nos investigations, se répartissent en trois groupes, selon que l'élimination du premier quart d'heure était égale ou supérieure à 25 %, égale ou inférieure à 15 %, aux environs de 20 % (entre 17,5 et 22,5 %).

Premier groupe. — *Elimination égale ou supérieure à 25 % dans le premier quart d'heure.*

Ce groupe compte 31 sujets. Chez tous, sans exception, l'épreuve en une heure a donné un bon résultat, en accord avec l'épreuve écourtée.

Chez 24 d'entre eux, l'intégrité du fonctionnement rénal a été confirmée par toutes les autres épreuves (12 cas) ou la majorité d'entre elles (12 cas).

Chez 7 sujets, toutes les épreuves rénales pratiquées ou la majorité d'entre elles étaient défectueuses. On sait déjà que cette absence de parallélisme entre la P.S.P. et les autres épreuves rénales n'est pas exceptionnelle. Nous n'y insisterons pas. Nous voulons seulement souligner que, dans ce groupe de malades, l'épreuve de la P.S.P. en un quart d'heure et l'épreuve de la P.S.P. en une heure sont absolument concordantes et qu'il n'est pas nécessaire de prolonger le temps d'exploration quand, au bout d'un quart d'heure, on a constaté un chiffre égal ou supérieur à 25 % puisque, nécessairement, en une heure ou en une heure dix, l'élimination sera bonne.

Deuxième groupe. — *Elimination égale ou inférieure à 15 % dans le premier quart d'heure.*

Ce groupe comporte 36 sujets. Dans la majorité des cas (31) l'épreuve de la P.S.P. en une heure a donné un mauvais résultat, en accord avec l'épreuve écourtée. Les autres épreuves fonctionnelles ont été elles aussi défectueuses.

Par contre, pour 5 malades sur 36 il existait une discordance entre l'élimination en un quart d'heure qui était mauvaise, et l'élimination en une heure qui était suffisante. Dans ce désaccord, c'est l'épreuve écourtée qui s'est révélée la plus sensible, étant parallèle aux autres explorations fonctionnelles qui montraient une perméabilité rénale déficiente.

M. O., 50 ans, malade de Hodgson. Syphilis ancienne. La P.S.P. éliminée en 1 heure est bonne : 60%. Au contraire la P.S.P. éliminée en 1/4 d'heure révèle un trouble (17%) que confirment la constante : 0,11, le coefficient de Van Slyke : 40,5, l'épreuve de la concentration : maximum 1020.

M. G., 55 ans. Hypertension chronique stable à 22-9, d'origine indéterminée. Défaillance ventriculaire gauche. L'épreuve de la P.S.P. en 1 heure semble indiquer un bon fonctionnement rénal (55%); cependant la P.S.P. éliminée en 1/4 d'heure montre un déficit (15%) confirmé par toutes les autres épreuves : constante, 0,15; coefficient de Van Slyke, 30,83; épreuve de la concentration : maximum 1023.

M. M., 60 ans. Hypertension à 22-12. Aphasie de Wer-nicke. L'épreuve de la P.S.P. en 1 heure donne 52%, cependant que l'élimination de P.S.P. en 1/4 d'heure n'est que de 12%. La déficience rénale est démontrée par la constante d'Ambard à 0,26 avec urée sanguine de 0 gr. 5.

M. Cr., néphrite chronique. Exploration du rein à la fin d'une poussée d'azotémie de 1 gr. 33. P.S.P. éliminée en 1 heure, 55%. P.S.P. éliminée en 1/4 d'heure, 15%.

M. Ca., 18 ans. Intoxication barbiturique récente. P.S.P. éliminée en 1 heure, 50%; P.S.P. éliminée en 1/4 d'heure 5%. Les autres épreuves fonctionnelles n'ont pu être pratiquées.

Troisième groupe. — *Elimination voisine de 20 %* (entre 17,5 et 22,5 %).

Ce groupe comporte 8 sujets. L'élimination de la P.S.P. en 1 h. est bonne chez la moitié d'entre eux, mauvaise chez l'autre moitié. L'ensemble des épreuves fonctionnelles rénales montre que, parmi ces 8 sujets, 3 ont un fonctionnement rénal excellent, 2 un fonc-

tionnement rénal mauvais, 3 un fonctionnement rénal médiocre. Dans ces cas on ne pouvait donc pas, ni par l'épreuve écourtée, ni par l'épreuve classique, juger la perméabilité rénale par la P.S.P.

* * *

Les résultats qui précèdent nous semblent autoriser les conclusions suivantes :

1° *Une élimination de P.S.P. égale ou supérieure à 25 % en 1/4 d'heure* indique que l'élimination en 1 h. (ou 1 h. 10) sera sûrement normale. Il est donc inutile de prolonger l'épreuve de la P.S.P.

2° *Une élimination de P.S.P. égale ou inférieure à 15 % en un quart d'heure* indique que probablement, mais non sûrement, l'élimination en 1 h. (ou 1 h. 10) sera défectueuse. Mais il est inutile de prolonger l'épreuve : même si en 1 h. (ou 1 h. 10) on obtenait un chiffre normal il pourrait exister cependant un trouble fonctionnel comme le démontrent dans nos cas les autres tests. C'est donc de l'épreuve écourtée qu'il faut tenir compte, elle est plus sensible que l'épreuve prolongée.

3° *Une élimination voisine de 20 % en 1/4 d'heure* ne permet pas de conclure : l'élimination en 1 h. (ou 1 h. 10) peut être bonne ou mauvaise ; mais, quelle qu'elle soit, la perméabilité rénale ne peut être jugée par la P.S.P. ; de toute nécessité d'autres épreuves fonctionnelles s'imposent. Donc, ici non plus il n'y a

pas intérêt à poursuivre l'épreuve pendant 1 h. (ou 1 h. 10).

Il résulte de ces faits que pour explorer le fonctionnement rénal par la P.S.P., il est suffisant et même préférable de pratiquer l'épreuve en un quart d'heure.

Cette épreuve ainsi modifiée semble comporter un double avantage sur la technique classique puisqu'elle est plus rapide et plus sensible.

CHAPITRE III

AUTRES ÉPREUVES BASÉES SUR LE MÊME PRINCIPE

Ces épreuves sont extrêmement nombreuses et elles n'ont pas toutes une égale valeur.

Schlayer propose l'injection intra-veineuse d'une solution de lactose à 20 % ; les urines doivent être recueillies pendant 12 heures et le lactose serait normalement éliminé en 6 h.

En réalité, Volhard a montré que cette épreuve n'était pas sans danger chez les néphritiques ; de plus Widal et Pasteur Vallery-Radot ont prouvé que les conclusions physiopathologiques qu'en tirait Schlayer n'étaient pas exactes.

L'épreuve de Nyiri à l'hyposulfite de soude n'est pas plus intéressante. Sa technique est compliquée et ses résultats beaucoup moins sensibles que ceux de la P.S.P.

Par contre, le mode d'excrétion du ferrocyanure de

sodium a retenu notre attention et nous nous sommes particulièrement attaché à son étude.

**ÉTUDE DE LA FONCTION RÉNALE
PAR L'EXCRÉTION DU FERROCYANURE
DE SODIUM**

Frappés par les travaux de Marshall sur le rôle essentiel du glomérule dans l'élimination du ferrocyanure de sodium, nous avons essayé à la suite de Wayne Gordon, d'appliquer ses conclusions dans la recherche d'un test nouveau de la fonction rénale.

L'étude, dont nous rapportons les résultats, concerne un ensemble de vingt et un sujets, chez lesquels nous avons pratiqué systématiquement l'épreuve fractionnée à la phénol-sulfonephtaléine, la constante d'Ambard, l'« Urea Clearance », de Van Slyke, enfin l'épreuve au ferrocyanure, sur laquelle nous voudrions attirer l'attention.

Nous rapportons plus loin les résultats comparatifs de ces épreuves et les conclusions que l'on peut en déduire; nous voudrions auparavant résumer les travaux qui servent de base à cette méthode.

Marshall et Grafflin, étudiant comparativement chez l'animal la fonction glomérulaire, trouvent que chez certains poissons dont l'appareil rénal est dépourvu de glomérule (*Lophius piscatorius*), l'excrétion du

ferrocyanure de sodium se fait en proportion quasi-insignifiante.

Gersh et Stieglitz montrent que, chez le lapin, l'excrétion du ferrocyanure est glomérulaire, et que sa réabsorption dans les tubes contournés est pour ainsi dire nulle.

Enfin, Van Slyke, Hiller et Miller, injectant par voie intraveineuse des quantités importantes de ferrocyanure de sodium chez le chien, prouvent que l'épurement du plasma (« clearance ») pour le ferrocyanure est parallèle à celles de la créatinine et de l'inuline. Un rapport si étroit entre trois substances chimiquement si défférentes, plaide fortement en faveur d'une élimination purement glomérulaire, sans réabsorption tubulaire.

S'appuyant sur ces travaux, Stieglitz et Knight proposent la recherche de l'élimination du ferrocyanure de sodium comme test du fonctionnement rénal, et plus particulièrement de la filtration glomérulaire.

Comme par ailleurs, certains auteurs avaient cru pouvoir apporter la preuve de l'élimination de la P.S.P. par les tubes contournés, il était intéressant de comparer entre eux ces deux tests, en particulier dans les affections dont le déséquilibre tensionnel pouvait amener des perturbations dans la circulation glomérulaire.

On aurait eu ainsi le moyen de saisir les fonctions

de deux territoires anatomiquement et physiologiquement différents, celle du glomérule, et celle des tubes contournés.

Malheureusement, comme nous allons le voir, il ne nous a pas été permis de confirmer à ce sujet les travaux des auteurs américains qui, dans les cas d'hypertension isolée sans insuffisance rénale, ont pu enregistrer à la fois des épreuves normales à la P.S.P. et défavorables au ferrocyanure de sodium.

Technique

La réalisation de l'épreuve au ferrocyanure est des plus simples. La technique que nous avons employée a été réalisée, grâce à notre ami Morel, qui a bien voulu la mettre au point pour nous.

1° *Injection.* — Le sujet étant à jeun, l'on injecte par voie intraveineuse 10 cc. d'une solution de ferrocyanure de sodium à 5 % représentant par conséquent 0 gr. 50 de sel.

Cette solution aura été tyndallisée trois jours à 60° pendant une heure, afin d'éviter l'hydrolyse du sel, qui produirait une libération d'acide cyanhydrique toxique (réaction s'accompagnant d'une précipitation d'hydrate de sesquioxyde de fer rouge très visible).

L'heure exacte de l'injection étant notée, le sujet urinera 1 h., 2 h. et 3 h. après l'injection. Dans les 10

minutes qui précéderont cette injection, il absorbera un verre d'eau ou de tisane, qu'il renouvellera au moment de la première et de la deuxième émission.

2^o *Dosage.* — Le ferrocyanure de sodium donne avec le perchlorure de fer une coloration bleue de Prusse par formation de ferrocyanure ferrique.

La réaction colorée étant très intense, l'on opérera sur un demi cc. d'urine. On complète à 15 cc. avec de l'eau distillée, et on ajoute X gouttes de réactif au perchlorure de fer (solution officinale diluée).

La solution étalon, servant à la préparation de la gamme des témoins sera naturellement au même titre que la solution injectée (5 %), et aura été prélevée sur la solution mise en ampoules afin de réduire, autant que possible, les causes d'erreurs.

De cette solution-étalon diluée au 1/100 (1 cc. = 0 gr. 0005), on prend successivement 2 cc., 1 cc. 5, 0 cc. 5, etc., et on complète à 15 cc. avec de l'eau distillée. On effectue ensuite dans chaque tube, la réaction au bleu de Prusse par addition de X gouttes du réactif au perchlorure de fer.

L'échantillon d'urine peut être alors comparé aux témoins ; si aucun de ces derniers ne correspond exactement à l'intensité de sa coloration, on choisit celui qui s'en rapproche le plus, et l'on réalise l'égalité de teinte soit par la méthode des dilutions, soit au colorimètre.

Il est possible qu'à la longue se produise une précipitation de ferrocyanure ferrique entraînant une décoloration partielle des tubes témoins, aussi semble-t-il préférable d'en assurer la préparation au moment même du dosage.

Exemple de calcul du taux d'élimination rapporté à 100 % de la quantité de ferrocyanure de sodium injectée. — Supposons que l'échantillon examiné présente la même intensité de coloration que le tube étalon préparé avec 1 cc. de la solution à 1/100 (soit 5/10 de mgr. de sel), c'est-à-dire que un demi cc. de l'urine examinée contient 5/10 de mgr. de sel et un 1 cc., un milligramme.

Si 200 cc. représentent la quantité totale de l'urine émise dans l'échantillon, c'est que 200 mgr. de ferrocyanure de sodium ont été éliminés. Le pourcentage de cette élimination par rapport aux 500 mgr. injectés est donc :

$$\frac{200 \times 100}{500} = 40 \%$$

Ainsi dans chacun des trois échantillons d'urine furent recherchés :

- le taux du ferrocyanure éliminé ;
- la concentration uréique ;
- la densité.

Une prise de sang était pratiquée au milieu de la période des trois heures.

Il nous était facile dès lors de rechercher par une seule épreuve :

le test au ferrocyanure ;

la constante d'Ambard ;

la constante de Van Slyke.

Le lendemain de cette première épreuve, nous avons systématiquement recherché la perméabilité rénale par la P.S.P.

Nous avons ainsi des termes de comparaison multiples dont nous donnons ici les résultats.

Résultats

Des différents malades, sur lesquels nous avons fait porter notre étude, nous avons retenu vingt et un cas, éliminant ceux où des fautes de technique avaient pu s'introduire, ou bien où manquait l'une des épreuves que nous voulions parallèlement enregistrer.

Sur ces vingt un et sujets :

Dix pouvaient être considérés comme cliniquement normaux, et sans atteinte rénale apparente ;

Cinq présentaient des signes d'insuffisance rénale avec présence d'albumine dans les urines ;

Cinq étaient des hypertendus sans atteinte rénale concomittante ;

Un était atteint d'une néphrose lipoïdique.

Dans tous les cas, l'injection fut bien supportée, et

nous n'avons constaté aucun incident méritant d'être signalé.

Nous avons alors étudié parallèlement :

1° L'élimination du ferrocyanure de sodium par rapport à celle de la P.S.P. ;

2° La constante d'Ambard par rapport à celle de Van Slyke.

Enfin, nous avons confronté entre eux ces deux séries de résultats.

La seconde partie de cette étude est exposée plus loin et nous rapporterons seulement ici les résultats de la première.

De l'étude comparative de ces tests différents, il nous a semblé pouvoir établir ainsi les taux normaux de l'élimination du ferrocyanure de sodium.

Un rein qui élimine plus de :

24 % en une heure.

35 % en deux heures,

50 % en trois heures,

peut être considéré comme fonctionnellement normal.

Un rein qui élimine moins de :

18 % en une heure,

30 % en deux heures,

40 % en trois heures,

est un rein insuffisant. Dans ces cas, l'on retrouve le plus souvent une altération des autres épreuves fonctionnelles, et l'examen clinique met souvent en évi-

dence des signes que l'on peut logiquement rapporter à l'insuffisance rénale.

C'est d'ailleurs à des chiffres semblables qu'aboutissent les conclusions du travail de Wayne Gordon.

Il nous a semblé que la prolongation de l'épreuve en trois heures apportait peu de renseignements et, que la recherche du taux d'élimination de la première heure était parfaitement suffisante.

Nous basant alors sur cette échelle d'appréciation, nous avons comparé l'élimination du ferrocyanure à celle de la P.S.P.

Ce dernier test, nous l'avons dit, était pratiqué le lendemain même de l'épreuve au ferrocyanure. Après l'injection intraveineuse de 0,06 mgr de P.S.P., nous avons recueilli les urines, 15 minutes et 70 minutes après l'injection selon la technique que nous avons exposée.

Dans tous les cas sauf un, l'épreuve au ferrocyanure s'est montrée rigoureusement parallèle à celle de la P.S.P. Dans un cas seulement, l'élimination au ferrocyanure s'est montrée très satisfaisante alors que l'épreuve à la P.S.P. s'est montrée très défectueuse. Il s'agissait d'un cas de néphrose lipoïdique.

Voici quels étaient les résultats des épreuves fonctionnelles chez ce malade :

1^o P.S.P., en 70 minutes : 30 % (pas d'élimination au premier quart d'heure);

2° Ferrocyanure, une heure : 26 % ; deux heures : 50 % ; trois heures : 66 %.

3° Constante d'Ambard 0,12 ;

4° Constante de Van Slyke 15 %.

Toutes les épreuves fonctionnelles concordaient donc pour confirmer une insuffisance rénale qui existait cliniquement ; seule l'épreuve au ferrocyanure de sodium donnait une élimination très supérieure à la normale. Nous n'avons trouvé aucune explication satisfaisante à donner à ce désaccord.

Conclusions

Sans doute, il serait encore prématuré d'apporter des conclusions à une épreuve pour laquelle nous n'avons encore qu'une expérience trop limitée. Malgré tout, il nous a semblé qu'elle méritait d'être retenue pour des raisons différentes.

Son innocuité absolue, son parallélisme avec la P.S.P. ne lui donnent à ce point de vue aucune supériorité à cette dernière.

Par ailleurs, il ne nous a pas été permis de pouvoir vérifier sa spécificité dans la mesure de la filtration glomérulaire chez les hypertendus.

En d'autres points, elle nous semble présenter des avantages.

La quantité de ferrocyanure de sodium injectée

(500 mgr.) permet une élimination globale plus importante et un titrage beaucoup plus exact des échantillons ; par conséquent, une échelle d'appréciation plus large que pour la P.S.P. Autrement dit, la différence entre un bon rein et un rein mauvais est indiquée avec un écart numérique moindre pour la P.S.P. que pour l'épreuve au ferrocyanure.

D'autre part, une méthode de titration chimique est indubitablement plus précise qu'une méthode purement colorimétrique, et, quiconque a pratiqué les deux méthodes, se convainc que la netteté de la réaction au bleu de Prusse permet un dosage plus facile.

Enfin, elle permet en une seule expérience de réunir au même moment trois épreuves, qui saisissant la fonction rénale au même instant, en donneront une expression sur laquelle les modifications physiologiques n'auront pas le temps d'influer.

Noms	Diagnostic	Taux d'élimination de P.S.P.		Taux d'élimination du ferrocyanure de sodium		
		en 15 minutes	en 70 minutes	1 ^{er} échantillon	2 ^e échantillon	3 ^e échantillon
Lac.,	Hypertendu	30	65	22	14	14
Jea.,	Normal	25	60	33	16	12
Ser.,	Hypertendu	28	58	45	20	10
Ric.,	Hypertendu	25	50	52	15	10
Pit.,	Hypertendu	18	53	15	10	5
Wein.,	Normal	30	65	42	15	10
Fon.,	Albuminurie cytologie urinaire normale	22	57	35	25	12
Duv.,	Hypertendu	12	37	14	7	7
Car.,	Hypertendu	32	57	32	20	15
Lap.,	Hypertendu	25	60	24	12	10
Dup.,	Tuberculose pulmonaire	10	45	12	11	14
Nav.,	Tuberculose pulmonaire	18	66	17	21	4
Cla.,	Tuberculose pulmonaire	25	75	52	20	13
Can.,	Néphrose lipoïdique	0	30	26	24	16
Esk.,	Néphrite	25	55	28	8, 2	5, 6
Sar.,	Tuberculose pulmonaire	35	65	27, 6	20	16
Cre.,	Hypertendu	25	55	22	15	12
Ven.,	Hypertendu	30	50	30	15	11
Sar.,	Néphrite chronique	10	40	15	11	10
Cam.,	Hypertendu	20	55	18	14	5
Puc.,	Saturnisme	15	43	10	18	5

TROISIÈME PARTIE

Exploration de la perméabilité du rein pour le chlorure de sodium

1° Dosage du chlore sanguin

Il semble au premier abord que la simple recherche du taux du chlorure de sodium dans le sang soit le meilleur indicatif de la perméabilité du rein pour ce sel. En fait, rien n'est plus inexact.

On sait que l'état du chlorure de sodium dans les tissus constitue l'élément essentiel; or, il n'existe aucun parallélisme constant entre l'état du Cl sanguin et celui du Cl tissulaire.

L'opposition à ce point de vue est formelle entre le Cl et l'urée. Nous verrons en effet que l'urée du sang reflète exactement le taux de cette substance dans tous les tissus et les humeurs de l'organisme.

Rétention chlorurée ne veut pas nécessairement dire rétention chlorurée sanguine et en fait l'on connaît

des hyperchlorémies tissulaires avec œdèmes coexistant avec une hypochlorémie sanguine.

Ambard propose de doser le Cl dans le plasma et dans les globules ; cette recherche, d'un grand intérêt, permettra certainement d'améliorer nos connaissances dans l'étude de ces phénomènes biologiques complexes et encore mal connus ; mais pas plus que le chlorure de sodium, le Cl globulaire ne traduit à lui seul des modifications parallèles au Cl tissulaire.

Faut-il conclure de ces faits que l'on doive rejeter comme sans valeur la recherche du Cl dans le sang ? Certainement non, à la condition de pratiquer cette recherche à la fois sur le plasma et les globules. Des modifications extrêmes, quel qu'en soit le sens, portant en particulier sur le Cl globulaire, peuvent conduire à des déductions thérapeutiques d'un immense intérêt.

2° Méthodes des pesées quotidiennes

(Chauffard et Widal)

La rétention chlorurée a ordinairement pour corollaire l'hydratation et chez les sujets atteints de néphrite elle est souvent rendue évidente par l'apparition d'œdèmes ; parfois l'hydratation, avant de s'extérioriser d'une façon aussi manifeste, détermine seulement une infiltration qualifiée de précédème.

Dans l'un et l'autre cas la méthode des pesées quotidiennes permet de dépister ce phénomène.

Le malade est pesé tous les matins. Il doit être nu, à jeun, avoir uriné et avoir été à la selle.

Cette méthode n'est pas exempte d'erreurs. La variation du poids peut, comme l'a montré Ambard, résulter d'un engraissement vrai. Cependant, une augmentation longue et importante est davantage en faveur d'une rétention hydrochlorurée sodique.

Surtout elle ne donne aucun renseignement dans les cas de rétention chlorurée sèche.

3° Bilan des chlorures ingérés et des chlorures éliminés

Cette méthode est plus précise et plus rigoureuse que la précédente. Elle permet d'apprécier, non seulement la rétention hydrochlorurée sodique, mais aussi la rétention chlorée sèche.

Le sujet doit être soumis à un régime fixe, exactement pesé et déchloruré dont voici un exemple calculé pour 24 heures et renfermant environ 1 gr. 50 de chlorure de sodium :

pain sans sel	500 gr.
beurre	80 gr.
pommes de terre	400 gr.
viande	200 gr.
bière	1 litre
eau	1 litre.

La totalité des urines de 24 heures est recueillie chaque jour et les chlorures y sont dosés quotidiennement. Le sujet est pesé quotidiennement à jeun. L'épreuve doit être poursuivie plusieurs jours.

Dans ces conditions, plusieurs éventualités sont possibles :

1° *Le sujet est normal* : pendant 2 à 3 jours il élimine tout au plus 12 à 15 gr. de Cl Na de plus que n'en comportait son alimentation, qui étaient physiologiquement retenus dans son organisme. Il perd 1 à 2 kg.

2° *Le sujet n'est pas infiltré apparemment, mais en état de préœdème*. La quantité de sel éliminée en excès dépasse notablement 15 gr. ; il perd 4 à 5 kg.

3° *Le sujet est infiltré d'œdèmes* : il se produit une débâcle de chlorure ; parallèlement la diurèse dépasse la quantité de boissons ingérée et la chute de poids peut atteindre 10, 15 kg.

4° *S'il existait une rétention chlorurée sèche*, l'on constate une forte élimination des chlorures concentrés dans une diurèse qui ne dépasse pas la quantité aqueuse ingérée ; le poids ne varie que peu ou pas.

**4° Epreuve de Pasteur Vallery-Radot
ou du rythme en échelon de l'élimination
chlorurée**

Seule cette méthode peut prétendre vraiment au titre d'épreuve chlorée ; elle permet de scruter avec

une exactitude absolue la perméabilité du rein aux chlorures. Elle renseigne sur l'existence ou l'absence de la rétention chlorurée ; elle donne également la mesure de cette rétention au moment où l'on commence à instituer le régime déchloruré.

Le sujet à étudier est tout d'abord soumis au régime que nous avons précédemment décrit et qui n'admet au maximum qu'1 gr. 50 environ de Cl Na. Au bout de quelques jours l'équilibre chloruré est atteint : le poids demeure fixe, la quantité de chlorure de sodium éliminée quotidiennement correspond à la quantité ingérée.

A ce moment, on ajoute à la ration quotidienne 10 gr. de chlorure de sodium chimiquement pur qui sont absorbés en cachets ou répartis dans le régime de base.

Dès lors plusieurs éventualités s'observent dans l'élimination des chlorures, que Pasteur Vallery-Radot a étudiés minutieusement :

a) *Echelons de trois jours, quatre jours au maximum : perméabilité normale aux chlorures.*

Le rein en trois à quatre jours parvient à une élimination en plateau de 10 gr. environ.

b) *Echelons prolongés : perméabilité diminuée.*

Le rein met plus de quatre jours pour parvenir à une élimination en plateau de 10 gr. environ.

Ce type d'élimination auquel Pasteur Vallery-Radot

a donné le nom de type en échelons prolongés, s'observe aussi bien chez les néphrétiques ayant eu des œdèmes que chez les néphrétiques n'ayant jamais présenté le moindre signe objectif d'imperméabilité chlorurée.

c) *Ebauche d'échelons : perméabilité très diminuée.*

Le rein après plusieurs jours d'échelons progressifs, mais peu indiqués, se maintient à une élimination en plateau au-dessous de 10 grammes.

d) *Absence d'échelons : perméabilité presque complètement abolie.*

Le rein ne parvient à éliminer qu'une quantité infime de chlorures, sans même ébaucher un rythme en échelons.

Cette épreuve fonctionnelle présente un grand intérêt mais elle est longue, délicate, et ne peut par conséquent être utilisée dans tous les cas.

La production des échelons, même chez un sujet normal, n'est pas toujours aussi nette et ne cadre pas toujours exactement avec sa description schématique.

Par ailleurs, l'absorption de 10 gr. de ClNa n'est pas toujours sans inconvénients ; elle a pu provoquer des accidents d'œdèmes viscéraux graves. C'est dire que cette méthode devra être appliquée à bon escient. Elle sera évitée chez les malades en rétention d'œdèmes évidente ; elle n'aurait chez eux qu'un intérêt purement expérimental. Elle trouvera sa principale indication

chez les brightiques sans rétention hydrochlorurée apparente, dont on cherche à connaître la perméabilité aux chlorures ou chez ceux que l'on soupçonne d'être porteurs de rétention chlorurée sèche.

Dans ces cas, cette épreuve qui aura avantage à être combinée à la mesure du taux du chlore sanguin, donnera des renseignements de tout premier ordre sur les possibilités d'extension d'un régime inutilement draconien.

Trop longtemps on a pu considérer le régime déchloruré « comme le régime à tout faire de toute néphrite ». Or Pasteur Vallery-Radot, puis Rathery ont pu montrer que nombreux sont les cas où, en l'absence d'un état de rétention chlorurée, le régime sans sel est « absolument à rejeter et peut être dangereux ». Mieux encore, le régime de rechloruration sera parfaitement indiqué chez un certain nombre de sujets, dans certaines circonstances bien spéciales que nous n'avons pas à envisager ici.

QUATRIÈME PARTIE

Exploration de la perméabilité du rein pour les substances azotées

CHAPITRE PREMIER

DOSAGE DE L'URÉE SANGUINE

« Il serait préférable de se passer de la recherche de l'albumine dans l'urine que du dosage de l'urée dans le sang » (Widal).

L'urée est, après l'eau, l'un des éléments les plus abondants que l'on retrouve dans l'urine. Aussi devait-on penser qu'un trouble dans la sécrétion de cette substance devait déterminer sa rétention dans le sang.

L'étude des rétentions uréiques remonte à une date plus ancienne qu'on ne le pense puisque ce corps décelé dans le plasma par Prévôt et Dumas dès 1823 fut dosé quelques années plus tard par Bright lui-même chez un néphritique.

En 1847, le terme d'urémie, créé par Piorry, vient consacrer l'importance de ces travaux.

Wilson, puis Gregory, Wilks, Richardson rapportent à l'urée les manifestations nerveuses présentées par les brightiques.

Une réaction inverse ne tarde pas à apparaître avec Teltz, Ritter, Fleischer qui dénie tout effet toxique à l'urée.

Sous l'impulsion d'une réaction analogue, Lecorché et Talamon, dont les travaux sur l'insuffisance rénale sont par ailleurs si remarquables, rejettent, d'une façon absolue, la théorie uréique de l'urémie.

En 1902, Strauss reprend la question ; il signale l'importance de la rétention azotée dans le sang et les humeurs des brightiques ; le premier il étudie l'azote total non protidique du sérum sanguin, qui, en Allemagne, restera la recherche la plus fréquemment employée.

En fait, il faut attendre Widal en 1903 pour voir affirmer et prouver d'une façon magistrale que le métabolisme de l'urée au cours des néphropathies est un des meilleurs critères du fonctionnement rénal. Avec son élève Javal il découvre que la rétention uréique va de pair avec un syndrome particulier. Il en groupe les symptômes en une étude très complète et montre les déductions importantes qu'il est permis d'en tirer au point de vue du diagnostic et du pronostic

des néphrites. Enfin, fait capital, il montre la perméabilité élective du rein pour l'urée et le chlorure de sodium et l'indépendance qui peut exister dans l'élimination de ces deux substances.

Ambard, envisageant le point de vue physiologique, franchit la dernière étape en ce qui concerne l'exploration de la perméabilité rénale à l'urée.

Dans la thèse de Weill (1913) et de Chabanier (1917) Ambard établit les relations qui lient le débit uréique dans l'urine et le taux de l'urée urinaire. La thèse de Pasteur Vallery-Radot sur le *Fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*, le rapport de Chabannier au Congrès d'Urologie en 1927, ceux de Lemaître et Bernard, de Roch aux Journées Médicales d'Evian de 1929, enfin l'ouvrage d'Ambard, celui de Chabannier et Lobo-Onell, situent la question.

* * *

Nous avons déjà montré que l'examen des urines globales n'apprenait rien quant au fonctionnement du métabolisme uréique.

L'intensité de l'élimination uréique urinaire dépend, non pas du fonctionnement rénal, mais de la ration d'albumine ingérée. L'organisme réalise toujours l'équilibre azoté entre ingesta et excréta, et cela aussi bien chez le néphritique que chez le sujet sain. La seule différence est dans la vitesse de l'établissement

de l'équilibre. Cet équilibre atteint, le néphritique présente une élimination comparable à celle du sujet sain.

Par contre, il n'en est pas de même du taux de l'urée sanguine. Widal et Javal ont montré que si l'on fait ingérer de l'urée à un individu normal et à un sujet malade, un équilibre se produit après un laps de temps inégal entre les sorties et les rentrées d'urée ; mais si alors on examine le sérum sanguin de ces deux patients, le sérum du néphritique contient davantage d'urée.

Widal multiplia les recherches de l'urée sanguine chez les brightiques dont la ration protéique était connue. Il vit ainsi la rétention de l'urée sanguine varier suivant la perméabilité des reins ; il en déduisit ses lois importantes sur le pronostic de l'azotémie, qui, malgré qu'on ne puisse les envisager avec une rigueur mathématique, restent dans l'ensemble une indication précieuse.

Considérée dans son ensemble, la teneur du sang en urée répond à un équilibre entre deux fonctions : élimination de cette substance par le rein, production dans l'organisme. Mais l'une et l'autre de ces fonctions peuvent être influencées par des facteurs indépendants du rein.

L'hyperazotémie indique qu'il existe une insuffisance de la dépuration urinaire qui, généralement, est

due à un pouvoir déficient du rein, mais qui peut être due aussi à une mauvaise diurèse par insuffisance de l'un des systèmes organiques qui retiennent l'eau ; et même si les reins fonctionnent normalement, les troubles importants d'autres organes peuvent être suffisants pour provoquer une azotémie dont la cause n'est pas forcément l'insuffisance rénale.

En revanche, une insuffisance rénale légère peut être compensée (et en fait elle l'est toujours au début tout au moins) par un bon fonctionnement de toute une série d'autres organes et l'hyperazotémie peut manquer, du fait d'un faible apport azoté endogène ou exogène en raison d'un bon régime, d'une hygiène convenable et d'une diurèse abondante.

Ce simple exemple montre que le chiffre de l'urée du sang ne doit pas être accepté sans critique ; il montre à quelles difficultés l'on se heurte lorsque l'on envisage la question de l'azotémie, et les multiples facteurs d'origine extra-rénale qui risquent de l'influencer. Ces azotémies extra-rénales ont été étudiées pour la première fois par Pasteur-Valléry-Radot dans sa thèse. Leur étude complète sortirait du cadre de ce travail, mais nous ne pouvons néanmoins l'évoquer sans ébaucher rapidement son étude.

En dehors de l'insuffisance rénale, l'urée peut s'accumuler dans l'organisme pour trois raisons différentes :

1° insuffisance d'élimination ;

2° excès d'apport ;

3° excès de production.

1° Insuffisance d'élimination

Toute azotémie coexistant avec une sécrétion inférieure à 500 cc. n'a plus qu'une valeur très relative. En effet les reins peuvent fonctionner normalement mais ne disposent pas d'une quantité suffisante d'eau à offrir à l'urée pour l'éliminer. Castaigne a remarquablement étudié ces azotémies par diminution de la diurèse qui peuvent s'observer : dans l'insuffisance cardiaque ; les éliminations hydriques profuses : par sudation, diarrhée, vomissements ; les maladies aiguës ; les intoxications ; certaines affections hépatiques ; la maladie post-opératoire.

De ces causes il faut rapprocher les éliminations insuffisantes de causes nerveuses. Javal rapporte le cas d'un brightique chez lequel l'azotémie monta brusquement de 1 gr. 90 à 4 gr. 20 sous l'influence d'une hémorragie méningée ; et les azotémies d'origine réflexe, que ce réflexe naisse ou non au niveau de l'appareil génito-urinaire.

2° Azotémie par excès d'apport

L'influence considérable de la teneur du régime en albumine sur l'azotémie est un fait capital auquel on ne prête pas assez attention.

Nombre de chiffres d'urée normaux chez les néphritiques sont le fait du régime hypo-azoté.

Legueu cite un malade atteint de cancer total du rein droit avec néphrite scléreuse à gauche qui, s'alimentant très peu, présenta lors de deux analyses, une azotémie voisine de 0 gr. 30. Les déductions diététiques que l'on peut tirer de pareils exemples sont extrêmement importantes.

Inversement, il est des azotémies exagérées par apport alimentaire. Un rein normal peut éliminer 50 à 55 gr. d'urée par litre. Chez certains gros mangeurs, parfaitement normaux par ailleurs, une altération minime du métabolisme de l'eau peut provoquer un ralentissement dans l'excrétion uréique et une élévation anormale du taux de l'urée sanguine.

Les tissus se détruisent et se reforment avec les acides aminés apportés par l'alimentation. Une partie des polypeptides et des acides aminés provenant de leur destruction est réemployée sur place, une autre est transformée en urée par le foie. Dans certains cas, on peut imaginer une hyperproduction d'urée de cette origine.

3° Azotémie par excès de production

L'excès de production d'urée est presque toujours lié à la destruction tissulaire. C'est le cas dans l'inanition, l'hémolyse et surtout les azotémies post-opératoires ou consécutives à la fonte des tumeurs sous l'influence des rayons. Le foie, par un fonctionnement normal, transforme en urée ces polypeptides et acides aminés en excès. C'est ce qu'Ameuille a proposé d'appeler l'uréogénie histolytique.

Ainsi le foie paraît être le principal organe intervenant dans la désintégration des protides ; il transforme en urée les déchets qu'il reçoit, mais son rôle se borne à ce travail. La production exagérée d'azote exige un apport exagéré des déchets azotés au foie, et leur transformation en urée par une glande hépatique fonctionnant bien. Ce point étant défini peut-on admettre que l'hyperuréogénèse suffise à elle seule en dehors de tout trouble d'élimination à créer une azotémie ? Pasteur Vallery-Radot n'admet pas ce point de vue : « Réfléchissez, dit-il, que le rein lorsqu'il n'est pas lésé a un pouvoir de concentration considérable, il peut éliminer 50 à 55 grammes d'urée par litre, il semble donc difficile d'admettre une azotémie tout au moins durable par hyperuréogénèse seule, puisque l'excès d'urée formé s'élimine au fur et à mesure de sa formation. Une azotémie observée dans une hépatoné-

phrite peut donc être d'origine rénale ou d'origine mixte hépatorénale par suite d'une formation exagérée d'urée retenue par des reins déficients. Je ne crois pas qu'elle puisse être hépatique seule ». C'est à des conclusions semblables que parviennent aussi Merklen et Lioust ; et cette opinion paraît entièrement en accord avec les faits actuellement publiés.

Ainsi pour F. Rathery et Dérot l'hyperuréopoièse suppose un apport massif de protides désintégrés que transforme le foie, et ainsi la soi-disant azotémie hépatique postule un deuxième facteur. Elle en postule même un troisième : une insuffisance d'élimination par oligurie absolue ou relative. Aussi ne s'agit-il pas là d'azotémie extra-rénale à proprement parler mais tout au plus d'une « azotémie par surcroît » selon l'expression de Castaigne.

* * *

Enfin, d'origine différente, mais participant certainement aux trois pathogénies différentes que nous venons d'étudier, sont les *azotémies avec choropénie*.

Pastur Vallery-Radot, puis Rathery et Rudolf ont trouvé que dans certains cas le régime hypochloruré augmentait le taux de l'azotémie alors que l'administration de sel pouvait le faire baisser.

Pour Blum l'azotémie provient directement du manque de sel, le rein n'intervenant qu'accessoire-

ment ; l'excès d'urée vient compenser l'abaissement de concentration moléculaire provoqué par le défaut de sel.

Achard, Rathery et Chabanier admettent plutôt l'hypothèse d'une néphrite fonctionnelle, l'insuffisance du chlore gênant le bon fonctionnement rénal.

Nonnenbruck et Wysner ont signalé récemment que le même phénomène se reproduit avec les polypeptides ; l'augmentation de l'urée du sang ferait baisser la polypeptidémie. Cette découverte semblerait confirmer l'hypothèse de Blum.

Quoi qu'il en soit, le fait essentiel est l'augmentation du taux de l'urée lorsqu'il existe une chloropénie, et l'abaissement du taux de l'urée, si le malade absorbe des chlorures.

Cette hypochlorémie avec azotémie peut s'observer dans les néphrites :

- a) lorsqu'il y a perte excessive de chlorure de sodium par les émonctoires ;
- b) par insuffisance d'apport au cours d'un régime déchloruré intempestif ;
- c) par élimination en excès du chlorure de sodium par un rein anormal ;
- d) par suite d'un trouble du métabolisme minéral.

Pourtant il ne faudrait pas croire que la coïncidence d'une hypochlorémie et d'une azotémie au cours d'une

néphrite exige obligatoirement la liaison de ces deux facteurs.

Il est fréquent, à une période avancée du mal de Bright de rencontrer ces azotémies avec hypochlorémie sans liaison des phénomènes ; ces azotémies ne sont alors pas réductibles par le régime salé et parfois même elles sont aggravées par lui.

Nous étudierons l'azote résiduel et ses principaux composants dans le chapitre suivant et nous verrons de quels secours ils peuvent être dans l'estimation de la fonction rénale. Qu'il nous suffise de dire ici que l'azote résiduel peut augmenter soit du fait de l'insuffisance rénale, soit par insuffisance hépatique et incapacité du foie à transformer en urée les produits de désintégration des albumines, soit enfin par hyperproduction.

Conclusions :

Ainsi donc, nous ne saurions trop le répéter, l'azotémie ne permet pas, sans être interprétée, d'affirmer qu'une lésion rénale est en cause, de même qu'une urée sanguine normale ou subnormale peut coexister avec un fonctionnement insuffisant des reins.

Même au cours d'une néphrite chronique évidente, la part des facteurs extra-rénaux peut entrer en ligne de compte.

Tantôt le chiffre de l'azotémie est majoré par suite de différents facteurs indépendants du rein et le pronostic est moins sombre qu'il ne le paraît à première vue : ce sont les azotémies par surcroît de Castaigne, qu'elles soient dues à un régime hyperazoté, à la rétention vésicale, à une carence du régime en sel ou à l'association de troubles cardiaques.

Tantôt le chiffre de l'azotémie est plus bas que ne devrait le comporter la gravité de la lésion rénale.

Ce sont des erreurs par défaut et il peut s'agir dans ce cas de dilution sanguine et d'hydrémie comme Pasteur Vallery-Radot a bien su le montrer.

Ce principe une fois admis, le taux de l'urée sanguine est le meilleur témoin de l'évolution d'une insuffisance rénale ; parfois même il peut être le seul témoin de cette insuffisance rénale comme dans certains cas d'azotémie ambulatoire.

Rappelons la nécessité absolue de prélever les 20 à 30 cc. de sang nécessaires au dosage le matin à jeun ; on évitera les jours précédents un régime trop riche en sel ou trop riche en aliments azotés. On devra également multiplier les dosages 2 à 3 fois à une semaine d'intervalle ; un chiffre isolé d'azotémie n'a qu'une valeur relative ; une azotémie aiguë passagère est souvent indépendante des fonctions rénales. Une azotémie chronique stable, au contraire, a les plus grandes chances d'être d'origine rénale.

Ainsi comprise, la recherche de l'urée sanguine donne des indications de la plus haute importance, et les lois de Widal dans les néphrites chroniques restent rigoureusement exactes si l'on a soin de les interpréter dans l'esprit même de celui qui les a conçues.

CHAPITRE II

MÉTHODES D'INVESTIGATION PORTANT SUR LE DOSAGE DES SUBSTANCES NON PROTIDIQUES DU SANG AUTRES QUE L'URÉE.

L'azote résiduel

Lorsque l'on dose l'azotémie par l'hypobromite de soude, l'on mesure non seulement l'azote de l'urée mais aussi un restant azoté que l'on est convenu d'appeler l'azote résiduel. L'ensemble de l'azote uréique et de l'azote résiduel constitue l'azote total. Pour chiffrer l'azote résiduel, il suffit donc de défalquer de l'azote total le chiffre de l'azote uréique, ce dernier étant spécifiquement mesuré par le xanthydrol.

L'azote résiduel est constitué principalement des corps suivants :

l'acide urique qui provient de la désintégration des nucléoprotéides,

le créatinine qui provient de la désassimilation des substances alimentaires du muscle,

les polypeptides, le glutathion (tripeptide sulfuré), acides aminés provenant de la désagrégation de la molécule d'albumine,

indoxyle, ammoniaque, corps oxyprotéique et enfin un reliquat non encore déterminé qualitativement : l'azote indéterminé qui représenterait à lui seul le tiers de l'azote résiduel.

Nous étudierons rapidement chacun de ces éléments.

1^o *L'acide urique.*

L'excès d'acide urique dans le sang des néphritiques est déjà signalé dans les travaux de Lecorché et Talamon.

Le chiffre de 4 cgr. paraît être le chiffre normal moyen de l'uricémie.

L'acide urique serait le premier corps à s'accumuler dans le sang au cours des néphrites chroniques ; pour beaucoup d'auteurs l'hyperuricémie serait un signe d'alarme très précoce et qui précéderait même l'augmentation de l'urée. Il représenterait aussi un signe plus sensible de la diminution du fonctionnement rénal.

2^o *Créatinine.*

L'excrétion de la créatinine est diminuée chez les néphritiques et l'ingestion de viande ne l'augmente pas.

Confirmant les travaux américains de Myers, Fine et Lough, Derot estime comme anormales les créatinines supérieures à 20 mgr.

Rathery et Derot ont montré que l'élévation de la créatininémie est plus tardive que celle de l'urée, mais qu'elle a une signification pronostique immédiate toujours grave.

Un taux de créatinine qui, à plusieurs examens successifs dépasse 50 mgr., comporterait à plus ou moins brève échéance un pronostic fatal.

Par contre l'absence d'hypercréatininémie en cas d'élévation de l'urée sanguine (azotémie dissociée) indiquerait un pronostic immédiat moins grave.

Quel que soit l'intérêt de l'hypercréatininémie, il faut savoir qu'elle se rencontre en dehors de l'insuffisance rénale ; notamment dans l'atrophie aiguë du foie et les diabètes.

Nous ne saurions aborder l'étude de la créatinine sans faire au moins allusion au procédé Rehberg pour l'étude de la fonction du pouvoir de concentration des reins. Cet auteur appuie sa méthode sur la théorie de Cushny pour lequel nous le rappelons, l'urée est en partie résorbée au niveau des tubules. La créatinine qui, au contraire, passe directement des glomérules dans l'urine, sans être reprise dans les tubes des reins, permettrait de mesurer directement le pouvoir concentrateur des glomérules.

En comparant la concentration urinaire de la créatinine à celle de l'urée, on obtiendrait la valeur du pouvoir de réabsorption des tubules, d'autant plus grande évidemment que la différence entre la concentration de la créatinine et celle de l'urée est plus considérable.

La technique reprise par Govaerts consiste à faire ingérer au sujet 2 gr. de créatinine et à doser la substance dans le plasma et l'urine ; le calcul de l'index de concentration se fait selon une formule analogue à celle de Van Slyke, et fixe sur le coefficient de dépuration sanguine pour la créatinine.

Outre les difficultés d'ordre technique qui retirent à cette méthode une valeur pratique, elle repose en fait sur une théorie critiquable que Rathery, dans ses travaux sur la physiologie rénale, a magistralement rejetée.

3° *Les acides aminés.*

L'hyperaminoacidémie est inconstante et peut même faire défaut dans les formes graves de néphrite.

Volhard à ce propos estime qu'il est impossible actuellement de savoir s'il s'agit d'un trouble fonctionnel hépatique ou d'une destruction anormalement accrue des albumines.

4° *Ammoniaque.*

Ce corps, qui serait surtout formé par le rein, n'est

pas retenu dans le sang, même en cas d'insuffisance rénale marquée. Pourtant, les variations de l'ammoniaque dans l'urine sont intéressantes, comme nous le verrons, pour apprécier l'état d'équilibre acido-basique.

5° Azote indéterminé.

L'étude de ces corps est plus complexe encore car leur excès dans le sang ne prouve plus seulement une insuffisance de sécrétion, mais plus souvent un excès de production relevant de troubles associés, notamment hépatiques.

Nous citerons néanmoins la réaction xanthoprotéique que et l'indoxylémie.

La réaction xanthoprotéique est « la coloration jaune serin obtenue en traitant les albumines par l'acide nitrique. Cette coloration passe au jaune orange quand on ajoute un excès de soude ou d'ammoniaque ; elle se produit aux dépens de groupements phénylés de l'albumine » (Rathery).

Beaucoup d'auteurs, et Rathery en particulier, ont montré que cette réaction renseignait mieux sur la gravité du pronostic immédiat que la simple recherche de l'azotémie ; mais aussi qu'elle pouvait être élevée en dehors de toute lésion rénale.

L'hyperindoxylémie n'est pas à elle seule pathognomonique de l'insuffisance rénale, mais tous les auteurs sont d'accord sur le fait que les indoxylémies élevées

sont exceptionnelles en dehors des affections du rein.

Rathery et Sigwald ont montré sa réelle valeur surtout lorsqu'elle s'associe à la réaction xanthoprotéique ; comme elle, elle renseignerait surtout sur le pronostic immédiat.

L'indoxylémie n'a pas de valeur pathologique au-dessus de 0,5 mgr. ; elle en acquiert réellement à partir de 0,7 et surtout 1 mgr. ; lorsqu'elle atteint 10 mgr., il s'agit de grandes rétentions avec pronostic grave.

Ainsi, de cette étude rapide de l'azote résiduel, l'on peut conclure que l'hyperuricémie est un symptôme précoce de l'insuffisance rénale, le plus précoce puisqu'il devance l'augmentation de l'azotémie.

D'autres altérations biologiques sont plus complexes, leur apparition est plus tardive, mais mieux peut-être que les autres, elles fixeront sur la gravité immédiate du pronostic : telles sont l'hypercréatinémie, la réaction xanthoprotéique et l'indoxylémie.

Par cet exposé nous voudrions avoir montré que dans l'appréciation du degré de gravité de l'insuffisance rénale, l'urémie ne formait pas une entité globale, suffisante à elle seule pour juger des progrès du mal.

Par ailleurs, parmi les troubles de rétention azotée, il en est qui indiquent plutôt le degré d'intoxication

de l'organisme, que le degré même de la lésion. Cette atteinte profonde de l'organisme qui accompagne toujours, à des degrés divers, la maladie rénale retentit particulièrement sur le métabolisme glucidique et l'équilibre acido-basique.

Le syndrome glucidique au cours des néphrites a été remarquablement étudié par Rathery. Son exposé déborderait le cadre de ce travail et nous nous contenterons de noter la signification importante que prend une hyperprotéidoglycémie élevée au cours de l'insuffisance rénale. Sa valeur pronostique est grave et différente de celle de l'hyperazotémie.

Dans le maintien de l'équilibre acido-basique le rein joue un rôle de premier plan.

Sans doute l'acidose rénale ne résulte-t-elle pas exclusivement d'une diminution du pouvoir rénal à effectuer la synthèse de l'ammoniaque ; il doit exister un trouble plus général du métabolisme protidique. Par ailleurs des troubles dans l'élimination des phosphates et dans l'élimination des acides (particulièrement au Cl Na) contribuent encore à la production de l'acidose.

La simple recherche de la réserve alcaline ne suffit pas à caractériser l'acidose néphrétique et il est souvent utile d'avoir recours soit à l'épreuve du bicarbonate de soude, soit à l'épreuve de l'acidité provoquée.

Dans la première de ces méthodes, on administre par la bouche 4 gr. de bicarbonate de soude et l'on suit dans les échantillons d'urines fractionnés les variations du Ph et la réduction de l'acidité ionique urinaire.

* * *

De l'étude des syndromes azotés dans les néphrites il faut donc retenir les faits suivants :

1° L'élévation du taux de l'urée sanguine constitue un signe de premier ordre au point de vue du diagnostic (et du pronostic quand il s'agit d'une néphrite chronique).

2° L'urée ne représente pas à elle seule toute l'azotémie. Dans le cadre de l'azote résiduel, l'hyperuricémie est le symptôme le plus précoce du trouble rénal puisqu'il devance l'azotémie. Les autres composants de l'azote résiduel ont des valeurs diverses mais elles fixent en général sur la gravité immédiate du pronostic ; elles ont aussi une valeur différente puisqu'elles mettent souvent en évidence non plus seulement la lésion rénale elle-même, mais le retentissement de cette dernière sur un organisme déjà profondément atteint.

Sans doute peut-il sembler que nous nous soyons par trop attardé à l'étude de ces dosages qui ne sont pas à proprement parler des méthodes d'exploration de la

fonction rénale. Néanmoins, nous ne pensons pas nous être écarté du cadre de notre sujet puisqu'en définitive les variations du taux de ces substances dans l'organisme paraissent être l'un des meilleurs témoins de l'insuffisance rénale.

Elles ont aussi cet autre avantage de nous renseigner sur le pronostic, qui, nous l'avons dit, ne peut être basé sur une seule épreuve fonctionnelle quelle qu'en soit la valeur intrinsèque.

CHAPITRE III

ÉPREUVE DE LA CONCENTRATION MAXIMA DE L'URÉE.

Ambard a proposé une épreuve destinée à la recherche scientifique de la concentration maxima de l'urée dans l'urine.

Cette épreuve consiste à faire ingérer chaque jour au sujet mis en expérience le coagulum de 3 à 4 litres de lait débarrassé de son sérum et additionné de 30 gr. de sucre par litre.

Pendant 2 jours le sujet ne prend que ce seul coagulum, le 3^e jour il prend de petites gorgées d'eau

Le 3^e jour le sujet doit avoir atteint sa concentration maxima qui normalement chez l'homme est à 56 pour 1000.

Cette épreuve donne des indications rigoureuses et exactes sur le fonctionnement rénal. Malheureusement elle est longue, pénible, souvent mal supportée par le malade, et par conséquent dangereuse. Tous ces inconvénients réduisent considérablement sa valeur pratique.

CHAPITRE IV

ÉPREUVE DE L'AZOTÉMIE PROVOQUÉE

De l'épreuve d'Ambard il faut rapprocher l'épreuve de l'azotémie provoquée.

Pasteur Vallery-Radot et Delafontaine, reprenant les travaux de Mac Lean et de Wesselow sur le « coefficient uréique urinaire » (*Urea coefficient*) ont recherché si l'ingestion d'urée ne pourrait pas être le point de départ d'un nouveau mode d'exploration de la fonction rénale.

Leurs recherches, encore inédites, portent sur une centaine de sujets avec ou sans symptômes d'insuffisance rénale chez lesquels ils étudient comparativement l'épreuve de l'urée avec la constante d'Ambard, l'épreuve fractionnée à la P.S.P., l'épreuve de Volhard.

Leur technique est la suivante :

Le malade étant à jeun depuis la veille au soir, vide sa vessie à 7 h. du matin ;

à 8 h. ponction veineuse et ingestion de 30 gr. d'urée dans un sirop d'orange ;

à 9 h. première miction et ponction veineuse ;

à 10 h. deuxième miction et ponction veineuse ;

à 11 h. troisième miction.

La concentration uréique est recherchée dans les trois échantillons d'urine et dans les trois échantillons de sang.

Normalement, la concentration de l'urée dans les urines doit augmenter progressivement et atteindre au moins 2,5 % dans l'un des échantillons.

La concentration de l'urée dans le sang atteint et même dépasse rapidement 1 gr. une heure après l'ingestion. Dans les heures qui suivent, elle se maintient à 1 gr. pour redescendre progressivement au taux qu'elle affectait antérieurement.

Exemple d'une élimination normale.

Mme H., salle Lermoyez, n° 6.

Sang :

avant l'ingestion d'urée 0 gr. 30 ‰

2 h. après l'ingestion 1 gr. 20 ‰

Urines :

Temps	Volume	Urée ‰	Débit
1 h. avant ingestion	40 cc.	10 gr. 80	0 gr. 40
1 h. après ingestion	105 cc.	16 gr. 80	1 gr. 76
2 h. — —	95 cc.	26 gr. 65	2 gr. 53
3 h. — —	95 cc.	29 gr. 75	2 gr. 67
4 h. — —	80 cc.	31 gr. 20	2 gr. 49

Dans les conditions normales d'un test d'épreuve une seule prise de sang est effectuée avant l'ingestion d'urée et l'on se contente de rechercher la concentration uréique dans chacun des échantillons des deux premières heures qui suivent l'ingestion.

Il semblerait donc qu'il y ait là un test facile pour mesurer le pouvoir de concentration du rein pour l'urée. Dans l'ensemble, les résultats paraissent comparables à ceux que donnait l'élimination de la P.S.P.

Une concentration uréique urinaire de :	correspond à une élimination de :
2 gr. 5	60 %
1 gr. 75	50 %
1 gr. 3	25 %
0 gr. 8	traces

En réalité une analyse minutieuse révéla des résultats contradictoires. C'est que l'augmentation de l'urée sanguine, comme l'a bien montré Ambard, est un stimulant pour le rein. Cette activité diurétique de l'urée ingérée se caractérise par une polyurie extrêmement variable selon les individus, mis pourtant dans des conditions d'expérience apparemment identiques. De ce fait, la concentration varie dans des proportions qu'il est absolument impossible de fixer d'une façon rationnelle.

Sans doute, pour remédier à cet inconvénient pourrait-on considérer le débit et non plus la concentration simple d'un échantillon isolé, mais alors l'épreuve perdrait du même coup son caractère essentiel, à savoir la mesure du pouvoir de concentration uréique du rein.

CINQUIÈME PARTIE

Méthodes basées sur l'étude comparée du sang et de l'urine

CHAPITRE PREMIER

LA CONSTANCE D'AMBARD

Le simple dosage de l'urée sanguine renseigne sur le degré de rétention azotée. Mais alors même que le taux de l'urée sanguine reste au-dessous de 0 gr. 50, la fonction d'excrétion de l'azote par le rein peut déjà être perturbée. L'élévation du taux de l'urée sanguine au cours d'une affection chronique du rein prouve que les mécanismes compensateurs qui, au début de la maladie, régularisaient encore le métabolisme de l'azote, sont désormais dépassés. Nous avons étudié précédemment tous les facteurs indépendants du rein qui, automatiquement, se déclanchent pour subvenir à sa

tâche, en cas de besoin et qui, en fait, y arrivent au début tout au moins de la maladie rénale.

Ainsi peut-on imaginer dans le long cours de l'évolution du mal de Bright deux phases successives : l'une de compensation, où tous les facteurs précédents se mettent en œuvre pour masquer une insuffisance rénale à son début ; l'autre de décompensation où l'atteinte rénale s'avère, où les mécanismes de suppléance ne suffisent plus à corriger l'excrétion déficiente. A ce moment seulement, l'imperméabilité du rein offrant un barrage infranchissable, l'urée commence à s'accumuler dans l'organisme en proportion anormale et son taux sanguin augmente. Mais, lorsque cette phase est atteinte, point n'est besoin d'une épreuve fonctionnelle pour juger de l'atteinte rénale qui s'avère par des anomalies manifestes ; autrement intéressant, au contraire, est d'essayer de saisir un trouble d'élimination à la phase compensée.

C'est dans ce but que l'on chercha à étudier le rapport qui pouvait exister entre le taux de l'urée contenue dans le sang et celui de l'urée excrétée dans l'urine.

De l'avis unanime, Ambard fut le premier à concevoir cette idée ; de ses travaux fondamentaux sur la concentration maxima et la question des débits, il fut amené à décrire les lois auxquelles est attaché son

nom. De ces lois il devait tout naturellement déduire sa constante uréo-sécrétoire.

Quelles que soient les critiques que nous puissions être amenés à porter à sa méthode, nous ne pouvons que rendre hommage à la puissance de ce travail considérable qui a tracé la voie à tous ceux qui lui ont succédé et qui constitue un document de première importance pour la physiologie rénale.

Le rapport qui, à l'état normal comme à l'état pathologique existe entre le taux de l'urée sanguine et le taux de l'urée éliminée par le rein, n'est pas livré au hasard ; il est soumis à des lois qu'Ambard a définies avec précision en étudiant l'excrétion de l'urée.

Une première difficulté résidait dans le fait que l'urée sanguine ne se maintient pas à un taux fixe ; ce taux varie en 24 h. pouvant passer de 0 gr. 25 à jeun à 0 gr. 45 en période digestive. Il semblait donc difficile à première vue de comparer l'urée urinaire de 24 h. avec une azotémie aussi variable. Ambard triomphe de cette difficulté en limitant la durée de son expérience à un laps de temps suffisamment court et choisit un moment de la journée où l'urée sanguine ne peut changer sensiblement : le matin à jeun.

En poursuivant ses expériences, Ambard vit que le débit de l'urée D (c'est-à-dire le chiffre de la concentration uréique de l'urine multiplié par le volume)

rapporté à 24 h. dépendait de deux facteurs distincts ; à savoir : d'une part la concentration de l'urée dans le sang, d'autre part la concentration de l'urée dans l'urine.

C'était là une corrélation compliquée à établir car ces facteurs sont éminemment variables. Il s'agissait donc de neutraliser l'un de ces facteurs en le rendant constant. S'attaquant tout d'abord au facteur concentration (C) Ambard, par tâtonnements, arrive à montrer que lorsque l'urée double et triple le débit atteint 4 fois, puis 9 fois sa valeur primitive.

De ces faits il tire sa première loi :

« Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, l'urée dans le sang étant variable, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang ».

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D}} = \frac{0,35}{\sqrt{25}} = 0,07$$

Pour une concentration idéale et fixe de 25 pour 1000 la constante uréo-sécrétoire serait donc 0,07.

Ambard étudie alors les modifications du débit lorsque l'urée sanguine restant fixe la concentration urinaire varie.

Il s'aperçoit ainsi que l'urée sanguine restant fixe le débit D devient deux fois plus fort lorsque la concentration devient 4 fois plus faible. Par tâtonnements

répétés, il renouvelle ses expériences et, en tirant des déductions semblables, il exprime sa 2^e loi :

« Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang, et que le sujet débite l'urée à des concentrations variables C, le débit de l'urée D est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine ».

$$\frac{D \ 25}{D} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} \text{ ou } D_{25} = D \times \frac{\sqrt{C}}{5}$$

Cette formule précieuse permet, connaissant les valeurs Ur, C et D fournies par une seule expérience, de calculer quel sera le débit pour une concentration idéale de 25 pour 1000 par exemple.

De ses deux premières lois, Ambard tout naturellement devait tirer la dernière :

« Lorsque la concentration de l'urée dans le sang et la concentration de l'urée dans l'urine sont variables, le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine ».

Si donc, chez un sujet déterminé l'on veut calculer la constante uréo-sécrétoire à la concentration de 25 pour 1000, un simple subterfuge mathématique dispense de réaliser vraiment cette concentration idéale.

La formule définitive qui permettra de calculer cette constante sera déduite de la façon suivante :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D_{25}}} = \frac{Ur}{\sqrt{D} \times \sqrt{\frac{C}{5}}}$$

Pratiquement la mesure du coefficient uréo-sécrétoire sera faite le matin à jeun. Le sujet videra sa vessie et l'on notera l'heure exacte : le sujet urinera 72 minutes plus tard très exactement et dans cet échantillon seront chiffrés la concentration au litre et le débit calculé pour 24 h.

Une prise de sang sera effectuée au milieu de la période d'élimination.

Une correction sera faite en fonction du poids chez l'enfant et chez les sujets s'écartant manifestement des poids normaux.

Le chiffre de la constante chez un sujet normal serait pour Ambard, 0,07 ; exactement entre 0,065 et 0,075.

Une constante à 0,10 prouverait pour Ambard une déficience fonctionnelle de moitié.

Une constante à 0,14 prouverait une déficience fonctionnelle des 3/4.

Une constante à 0,21 prouverait une déficience fonctionnelle des 8/9.

Critique de la constante d'Ambard

Lorsque Ambard recherchant les lois de la sécrétion uréique, put formuler les lois qui régissent sa constante uréo-sécrétoire, sa méthode fut accueillie d'une façon quasi unanime et c'est encore de beaucoup celle qui aujourd'hui, en France tout au moins, connaît le plus de succès. Si nombreux sont ceux qui ont foi dans ses résultats, sans se donner la peine de les interpréter, qu'il n'est pas rare de voir tel malade condamné à un régime draconien parce que la constante s'est trouvée dépasser le chiffre qu'il est admis de considérer comme normal.

Tout en reconnaissant l'intérêt de la constante d'Ambard il est certaines critiques que l'on peut lui faire. Ces critiques que nous essaierons de formuler dans l'étude qui va suivre peuvent se ranger sous 4 chefs :

1^o critiques d'ordre général qui, non seulement atteignent la constante d'Ambard, mais toutes les méthodes qui, dans un rapport analogue, tentent de définir les lois de la sécrétion uréique ;

2^o critiques d'ordre expérimental et physiologique relatives au principe même de la méthode ;

3^o critiques relatives à sa technique ;

4^o critiques relatives à l'influence des variations du volume urinaire.

1° Critiques d'ordre général.

La constante d'Ambard repose sur le principe fondamental suivant : établir un rapport entre l'étape sanguine et l'étape urinaire du métabolisme de l'urée ; entre les deux, elle admet qu'un seul organe puisse être incriminé : le rein. Ainsi se trouvent éliminés par principe tous les facteurs extrarénaux de l'azotémie. Or, ces facteurs jouent d'une façon indiscutable ; nous avons essayé de le démontrer en parlant de l'azotémie.

Pasteur Vallery-Radot, dans sa thèse, rapporte l'observation d'un sujet atteint d'albuminurie simple, exempt de troubles [appréciables du fonctionnement rénal, et chez lequel la constante passait dans la même journée de 0,10 le matin, avec une urée sanguine à 0,34, à 0,14 le soir avec une urée sanguine identique, sous la seule influence de la station debout.

Lian et Blondel rapportent l'observation d'un sujet atteint d'hypotension artérielle orthostatique telle que les chiffres de sa tension passaient respectivement de 16 à 8 dans le clinostatisme à 6 et 3 dans l'orthostatisme. La constante d'Ambard fut recherchée le même jour, à quelques instants d'intervalle dans l'une et l'autre de ces attitudes ; avec une urée sanguine à 0 gr. 40 la constante passait de 0,094 à 0,40. Il est certain que de tels cas sont exceptionnels mais ils aident à comprendre que des facteurs physiologiques

analogues jouant sur une moindre échelle puissent entraîner des modifications de la constante où la valeur qualitative et quantitative du parenchyme rénal n'ont rien à voir.

Jules Janet en 1929 rapporta une auto-observation où il montra les modifications importantes que le jeûne et les purgations apportent à la constante. On sait que, normalement, les 9/10 de l'azote éliminé passent dans les urines, le surplus dans les matières fécales. Dans des conditions particulières, il est possible que des phénomènes de suppléance se produisent et dérivent dans l'intestin une partie de la substance uréique ; dans ces cas la concentration uréique urinaire se réduisant forcément, la constante du même coup s'élève.

Par ailleurs, la durée écourtée de l'épreuve oblige à rapporter arbitrairement à 24 h. les recherches effectuées sur un échantillon d'urine qui ne représente, après tout, qu'un moment de la fonction rénale. A cette erreur participent d'ailleurs toutes les méthodes qui n'englobent pas l'examen total des urines de 24 h.

Mais une autre critique peut être encore adressée à la constante d'Ambard. Selon la définition même de son auteur la fonction rénale normale est mesurée par un chiffre : 0,07 ; et l'extension normale qu'il donne à ce chiffre varie tout au plus entre 0,065 et 0,075. C'est d'ailleurs à la fixité de ce résultat que la constante doit son nom, et son principe repose tout entier sur elle.

Nous avons montré au début de ce travail qu'un rein physiologiquement normal devait passer par des phases successives de fonctionnement maximum et de repos ; et ce sont justement ces modifications dans la souplesse du rein qui sont la meilleure preuve de son intégrité.

Il est possible que cette souplesse physiologique se reflète dans les éléments de la formule d'Ambard par des modifications de la concentration ou du débit, mais elle reste sans expression dans le résultat final, selon le principe même de la constante.

Or, pour nous, une bonne épreuve fonctionnelle se jugera en partie à sa sensibilité plus ou moins grande à déceler ces écarts physiologiques normaux qui au cours d'une même journée s'enregistreront sur une échelle d'approximation plus ou moins étendue.

Avec la constante d'Ambard rien de semblable ; chez tous les sujets normaux elle se doit à tous les moments de rester figée en un point fixe absolument immuable.

C'est donc moins l'épreuve d'Ambard en elle-même que nous critiquons ici que le principe même sur lequel elle repose en tant que méthode d'exploration de la fonction rénale.

Mais cette critique serait après tout sans graves conséquences si la constante d'Ambard, demeurant fidèle à son nom, restait toujours égale à elle-même.

Or nous montrerons plus loin qu'elle est souvent sujette à des variations déconcertantes chez un même sujet, non seulement à de brefs intervalles d'un jour à l'autre, mais dans la même journée.

Le fait cette fois est grave, car si l'on se réfère à l'échelle d'Ambard l'on y voit qu'un écart d'une unité dans la 2^e décimale (0,08 au lieu de 0,07) manifeste un déficit fonctionnel de 33%).

Faut-il donc avec certains auteurs revenir sur les conceptions primitives d'Ambard et étendre les chiffres normaux de la constante en une zone plus souple.

Mais alors que resterait-il du principe même de la méthode ?

2^o Critiques d'ordre expérimental et physiologique.

La constante uréo-sécrétoire est basée sur le principe de l'indépendance des concentrations maxima des diverses substances dissoutes dans l'urine. Chaussin conteste la légitimité de cette hypothèse ; il admet qu'il y a entre les concentrations maxima des diverses substances qui composent l'urine une interdépendance qui peut aller jusqu'à l'antagonisme, ce qui rend impossible le calcul simultané des concentrations maxima de l'urée et du chlorure de sodium par exemple.

Paulesco, Marza et Trifu renouvelant les expériences d'Ambard, dans les mêmes conditions, semble-t-il, arrivent à des conclusions opposées en ce qui concerne

les lois du débit ; ils contestent ainsi la valeur des lois sur lesquelles est fondée la constante.

Plus intéressant paraît être le travail publié par Goldberger en 1926.

Pour cet auteur, seule la première loi d'Ambard est exacte. La seconde n'est vraie que pour des écarts minimes entre des tranches différentes de débit et de concentration. Cette critique fait pressentir l'influence des variations de la diurèse et annonce les travaux de Van Slyke sur les rapports de la dépurabilité uréique avec le volume urinaire.

3° *Critiques relatives à la technique.*

La détermination de la constante exige que le temps de la période d'élimination soit aussi court que possible pour que des modifications du taux de l'urée sanguine n'aient pas le temps de survenir ; elle exige surtout le recueil intégral des urines, correspondant exactement au temps d'élimination de l'épreuve et à lui seul. Ce recueil intégral des urines implique donc :

1° que le sujet ait complètement vidé sa vessie au début de l'épreuve ;

2° qu'il la vide à nouveau complètement au moment du recueil des urines qui serviront au dosage.

Cette seconde condition n'est pas toujours facile à réaliser ; sans doute peut-on recourir au cathétérisme urétéral mais la nécessité de cette manœuvre nuit beaucoup au caractère pratique de l'épreuve.

Plus la quantité d'urine éliminée est faible, plus difficile est son recueil et plus important devient évidemment un déficit minime de quelques centimètres cubes. Il est fréquent que le débit urinaire au moment de l'épreuve soit extrêmement réduit au point d'être inférieur à 50 cc. ; que quelques gouttes d'urine soient perdues, et la constante sera faussée dans le sens d'une majoration qui ne répondra à aucune anomalie véritable.

Si l'on obvie à cet inconvénient en faisant boire le sujet avant l'épreuve, on s'expose alors, comme le fait remarquer Cottet, à ce que les variations rapides et considérables de la sécrétion urinaire rompent la correspondance nécessaire entre les valeurs trouvées pour l'urée sanguine et celles trouvées pour la concentration et le débit uréique urinaire (d'après la conception même d'Ambard).

Certains auteurs, par des modifications de technique, ont essayé de soustraire la méthode d'Ambard à ces critiques.

On a proposé de déterminer la constante sur l'urine totale des 24 heures. Mais Ambard qui, un moment, avait pu envisager ce procédé, ne tarda pas à l'écarter comme contraire au principe même de la constante.

D'autres auteurs, et Rathery en particulier, ont proposé d'allonger le temps d'élimination et de faire porter l'épreuve sur 2 ou 3 h. C'est là certainement une modification heureuse.

4° *Influence sur la constante de l'excrétion aqueuse.*

Dès l'origine de la constante, Widal, puis Achard, avaient déjà signalé l'influence des modifications de la diurèse sur les résultats de l'épreuve. André Weill, quelque temps plus tard, montre l'influence de l'oligurie provoquée par l'orthostatisme.

L'oligurie, en effet, est de beaucoup le facteur qui contribue le plus à modifier les résultats de la constante.

La constante n'est pas valable quand le volume d'urine émis rapporté à 24 h. est inférieur à 500 cc

Si, en effet, on se trouve au moment de l'épreuve, à une phase d'oligurie, et qu'on ne recueille en 1 h. que quelques centimètres cubes d'urine, le pouvoir de concentration maxima du rein étant dépassé, le chiffre de la constante s'élève en des proportions qui deviennent inadmissibles.

Inversement, si l'épreuve coïncide avec une phase de polyurie transitoire, alors le débit théorique s'élève à 3 litres et au-dessus ; il en résulte que la constante d'Ambard s'abaisse jusqu'à 0,03 et elle n'a pas davantage de valeur.

Mais, en dehors de ces cas extrêmes, qu'il est facile d'éviter, ou tout au moins de vérifier, il semble que l'excrétion uréique soit directement influencée par le volume urinaire, en dehors d'écarts physiologiques extrêmes. Ambard dans sa formule se borne à étudier

les modifications du débit en raison seulement de la concentration et du taux de l'urée sanguine, mais il ne fait aucune place aux variations du volume. Les auteurs américains et Van Slyke en particulier se sont attachés au contraire à l'étude de la dépuration urinaire en fonction du volume d'urine excrété, et si leurs conceptions sont exactes, on conçoit qu'il convienne d'accorder davantage de crédit à leur formule.

Nous reviendrons sur cette question lorsque nous aborderons l'étude du coefficient de Van Slyke ; qu'il nous suffise de dire pour le moment que cet auteur admet l'exactitude de la formule d'Ambard pour les éliminations urinaires qui dépassent 2 cc. par minute ; pour celles qui lui sont inférieures, il y aurait lieu de corriger la formule en fonction du volume, selon des données que nous envisagerons.

Conclusions

Nous avons vu toutes les raisons qui influençaient la constante en troublant ses résultats ; au premier rang d'entre elles, il faut ranger les modifications du volume urinaire dont la formule d'Ambard ne tient pas compte. Ainsi s'expliquent, d'une part, les variations déconcertantes de la constante chez un même sujet, d'autre part les désaccords fréquents qu'elle

présente avec les données du dosage de l'urée sanguine, de l'examen des urines et de l'observation clinique.

Néanmoins, s'il est légitime de limiter la valeur de la constante uréo-sécrétoire, il serait injuste de la rayer du cadre des méthodes d'exploration rénale. Mais des précautions doivent être prises pour effectuer cette épreuve dans de bonnes conditions.

Le sang et les urines doivent être recueillis le matin à jeun. On évitera toute circonstance capable de modifier l'action sécrétoire des reins : purgation saline (Janet), hyperthermie (Ambard, Hallion).

On veillera à ce que chacun des trois facteurs qui entrent en ligne : urée, débit, concentration puissent jouer librement ; enfin on se souviendra que la constante n'est pas valable chez les oliguriques ; qu'elle est faussée chez les azotémiques au-dessus de 1 gr. et qu'elle perd d'ailleurs tout intérêt en pareil cas.

Il est préférable, comme le conseille Rathery, de prolonger l'épreuve pendant 4 h. ; 3 échantillons sont ainsi recueillis, représentant chacun l'élimination d'une heure. Seul l'échantillon de la 2^e heure sera utilisé pour la constante, les deux autres servant seulement de témoins pour s'assurer que la diurèse est uniforme.

Dans l'interprétation du résultat de la constante, il faut se garder d'une rigueur trop grande ; le chiffre théorique de 0,07 doit être étendu en une marge physiologique d'oscillations qui peuvent aller jusqu'à 0,10 pour un rein normal.

Par ailleurs on tiendra toujours compte des divers composants de la formule (urée, débit, concentration) et l'on exigera que les chiffres en soient portés à côté du résultat lui-même de la constante.

Ambard avait pensé que la formule de la constante uréo-sécrétoire pouvait encore subir une correction par rapport au poids corporel du sujet mis en expérience. Admettant que le poids global des reins est sensiblement proportionnel au poids du corps, il proposa de corriger la valeur des débits en raison de ce dernier, le poids de 70 kgr. étant pris comme chiffre étalon conventionnel.

En réalité le poids des reins n'est jamais exactement proportionnel au poids du corps sur lequel influent le développement plus ou moins considérable du tissu adipeux, et même occasionnellement, chez certains brightiques la présence d'infiltrations. On peut donc négliger la correction de poids chez les adultes de taille moyenne. Elle n'a guère d'intérêt que chez les adultes de petite taille et chez les enfants.

Ainsi exécutée et ainsi comprise la constante d'Ambard garde une grande valeur, et ses résultats sont souvent parallèles aux autres épreuves fonctionnelles qu'elle complète très heureusement dans l'appréciation finale de l'insuffisance rénale.

CHAPITRE II

LE COEFFICIENT DE VAN SLYKE

(*Urea clearance*)

En 1921, Austin, Stillmann et Van Slyke étudiant la constante uréo-sécrétoire découvrent les lois qui selon eux, régissent l'excrétion uréique. Elles sont différentes de celles d'Ambard en ce sens qu'elles règlent l'excrétion de l'urée en fonction du volume urinaire.

Poursuivant leurs recherches à la fois chez l'homme et chez le chien, ils arrivent à l'élaboration des deux lois suivantes :

Première loi. — *Avec un volume urinaire égal ou supérieur à 2 cc. par minute, l'excrétion uréique est directement proportionnelle à la concentration uréique du sang.*

Deuxième loi. — *Avec un volume urinaire inférieur à 2 cc. par minute, l'excrétion uréique varie en proportion de la racine carrée du volume urinaire.*

Il es' utile, pour la compréhension des formules

exprimées par Van Slyke, de nous arrêter un instant à l'étude de ces lois dans l'esprit où il les conçoit.

Lorsque le volume de la sécrétion urinaire est suffisamment abondant, le taux d'excrétion uréique est directement proportionnel à l'urée contenue dans un volume de sang donné. En d'autres termes, avec des urines abondantes, l'excrétion uréique urinaire par minute est égale à l'*urée contenue dans un volume constant de sang*. Ce volume de sang chez l'adulte normal est d'environ 75 cc.

Mais Van Slyke montre que ce rapport direct entre l'urée contenue dans le sang et l'urée excrétée par l'urine ne joue que si le volume des urines dépasse une certaine limite : environ 2 cc. par minute.

Cette valeur limite qu'il appelle « l'*augmentation limit* » est le point au delà duquel une accélération du flux urinaire n'est plus suivie parallèlement par une augmentation de l'excrétion uréique. Il place entre 2 litres 500 et 6 litres pour 24 h. chez les sujets normaux cette limite d'augmentation qui correspond à une sécrétion de 1 cc. 7 à 4 cc. 1 par minute, en moyenne 2 cc.

Ainsi, lorsque le volume urinaire atteint ou dépasse cette limite, l'excrétion uréique atteint son maximum de rapidité ; elle correspond selon la conception abstraite de Van Slyke au contenu uréique d'un volume de sang maximum.

Ce volume de sang maximum, qui dans de telles conditions se trouve ainsi débarrassé de son urée, est de 75 cc. Il répond au « *maximum blood urea clearance* » de Van Slyke ou maximum cléarance Cm.

C'est le volume de sang qu'une excrétion urinaire de 1 minute arrive à débarrasser (*to clear*) de son urée.

Le maximum clearance est calculée par la formule :

$$C_m = \frac{UV}{S}$$

U et S représentent la concentration uréique dans l'urine et dans le sang.

V le volume des urines en centimètres cubes par minute.

Lorsque le volume de la sécrétion urinaire tombe au-dessous de la limite d'augmentation (2 cc. d'urine par minute) l'épurent (clearance) du sang en urée ne se fait pas sous un rapport constant, mais varie, et en moyenne en proportion de la racine carrée du volume urinaire.

Pour calculer l'excrétion urinaire dans de telles conditions, Van Slyke adopte un volume urinaire constant « standard » qu'il fixe à 1 cc. par minute. Cette valeur simplifie les calculs puisqu'elle représente l'unité; mais aussi c'est un chiffre rationnel puisqu'il représente le taux moyen de la sécrétion urinaire des 24 heures chez un adulte normal (environ 1440 cc.).

Ainsi se trouve définie la « *standard clearance* » C_s .

C'est le volume de sang qu'un centimètre cube d'urine excrétée en une minute arrive à débarrasser de son urée.

Ce volume de sang correspond pour Van Slyke à 54 cc. en moyenne.

La formule qui exprime la « *standard clearance* » est facile à établir :

Si C_s représente l'inconnue,

V_s le volume standard, nous pouvons écrire :

$$\frac{C_s}{C} = \frac{\sqrt{V_s}}{\sqrt{V}}$$

$$\text{ou } C_s = C \frac{\sqrt{V_s}}{\sqrt{V}} = C \frac{\sqrt{1}}{\sqrt{V}}$$

$$\text{comme par ailleurs } C = \frac{U \cdot V}{S}$$

$$\text{la standard clearana ou } C_s = \frac{U \sqrt{V}}{S}$$

En résumé :

La « *standard clearance* » indique la capacité d'élimination des reins lorsque le volume urinaire moyen est de 1 cc. par minute.

La « *maximum clearance* » indique la capacité d'élimination uréique maxima dont le rein soit capable, grâce à un important volume urinaire, atteignant ou dépassant 2 cc. par minute.

Les chiffres moyens sont, nous l'avons dit :

de 75 cc. de sang par minute pour Cm.

de 54 cc. de sang par minute pour Cs.

La maximum clearance est normalement de 40% supérieure à la standard clearance; habituellement, mais non toujours toutefois, ces chiffres sont altérés au même degré dans les cas pathologiques.

Toutes ces conceptions vraiment originales furent vérifiées en 1928 par Møeller, Mac Intosh et Van Slyke et confirmées chez les sujets normaux.

Application de la formule de Van Slyke

Si donc, dans l'épreuve dont nous exposerons plus loin la technique, le volume urinaire excède 2 cc. par minute, on recherchera la maximum clearance dont on appliquera la formule.

Si au contraire le volume urinaire n'atteint pas 2 cc c'est la standard clearance que l'on calculera.

En pratique, il est commode de pouvoir calculer ces formules en pourcentage de la moyenne normale.

Une correction facile de la formule permet de la modifier de la façon suivante :

$$C_m = \frac{100 \text{ UV}}{75 \text{ S}} = 1,33 \frac{\text{UV}}{\text{S}}$$

$$C_s = \frac{100 \text{ U} \sqrt{\text{V}}}{54 \text{ S}} = 1,85 \frac{\text{U} \sqrt{\text{V}}}{\text{S}}$$

Exemple de calcul d'une maximum clearance normale :

le taux de l'urée dans le sang et l'urine sont dosés par milligrammes pour 100 cc.

Soient les les données suivantes :

urée sanguine 15,6 mgr. pour 100 cc. = S

urée urinaire 321,0 mgr. pour 100 cc. = U

volume urinaire 210 cc. par heure,

donc 3,5 cc. par minute = V

$$C_m = \frac{U}{S} \frac{V}{100} \frac{100}{15,6} = 72 \text{ cc. de sang épuré de son}$$

urée par minute.

et calculé en pourcentage de la moyenne normale :

$$72 \times 1,33 = 96 \%$$

Calcul d'une standard clearance normale :

Soient les données suivantes :

urée du sang 14,7 mgr. pour 100 cc. = S

urée urinaire 750 mgr. pour 100 cc. = U

volume urinaire 50 cc. par heure,

0,83 par minute = V

$$C_s = \frac{U}{S} \frac{\sqrt{V}}{100} \frac{100}{14,7} = 46 \text{ cc. de sang épuré de}$$

son urée par minute.

et calculé en pourcentage à la moyenne normale :

$$46 \times 1,85 = 85 \%$$

Technique de la recherche de l'épreuve de Van Slyke

Möller, Mac Intosh et Van Slyke décrivent le protocole suivant :

Le sujet sera à jeun et l'épreuve effectuée le matin car c'est à ce moment que les variations dans le métabolisme de l'urée sont sujettes aux écarts les plus faibles. Il est préférable que le malade reste étendu durant le temps de l'examen : Van Slyke et Rose ont montré en effet que l'influence de la marche est sans importance sur les sujets ayant plus de 50% d'élimination uréique normale, mais qu'elle risque d'affaiblir les résultats si le malade a des fonctions rénales diminuées de moitié.

Il est utile de provoquer une élimination abondante pour pallier à l'erreur qui pourrait être causée par la rétention de l'urine dans la vessie au moment des mictions. C'est dans ce but que l'on donne à boire au malade deux verres d'eau l'un au début de l'examen, l'autre une heure plus tard, lorsque le premier échantillon d'urine a été recueilli.

Ainsi l'épreuve se déroulera de la façon suivante :

à 9 h. le sujet vide sa vessie et boit un verre d'eau,

à 10 h. le sujet urine et ce premier échantillon est recueilli.

Il boit un deuxième verre d'eau :

à 11 h. le sujet urine, l'on recueille ce deuxième échantillon.

Vers 10 h. 5 l'on prélève un échantillon de sang par ponction d'une veine du bras.

Les 3 mictions doivent être effectuées avec une exactitude rigoureuse et l'heure notée à la minute près.

Le volume des deux échantillons d'urine sera noté en même temps que l'on y cherchera la concentration uréique en milligrammes pour 100 cc.

Le taux de l'azotémie est recherché dans le sang.

L'urée clearance est ainsi recherchée dans les deux échantillons d'urine et la moyenne sera prise pour le résultat final.

Il n'est pas absolument nécessaire que le temps qui sépare chacune des émissions soit exactement d'une heure. Sans inconvénient, il peut être plus court ou plus long, à condition toutefois qu'au moins 50 cc. d'urine soit émise. Le fait essentiel est que le temps de chaque période soit exactement mesuré, et que l'urée sanguine déterminée par la prise de sang représente approximativement la moyenne des deux périodes. Certains malades ne peuvent pas uriner à volonté. Dans de tels cas, on peut attendre l'émission spontanée d'urine à condition que le temps soit exactement noté. Il est fréquent que chez l'enfant on soit obligé d'attendre cette miction spontanée.

Poursuivant leurs recherches, Mac Intosh, E. Möller

et Van Slyke montrent que l'excrétion de l'urée et de l'eau sont en rapport également avec la surface du corps.

Le poids des reins chez le lapin varie bien davantage en proportion de la surface du corps qu'en proportion de son poids.

Fixant alors à 1 m² 73 la surface moyenne d'un homme à 25 ans, Van Slyke corrige sa formule en prenant ce chiffre pour unité de comparaison.

La formule de Van Slyke ainsi corrigée est la suivante :

$$Cs = \frac{U}{S} \sqrt{V} \times \frac{1,73}{X}$$
$$Cm = \frac{U}{S} \times V \times \frac{1,73}{X}$$

ou X représente la surface du corps du sujet à étudier.

Des tables ont été rédigées qui facilitent cette correction. Pratiquement les différences sont négligeables entre 1 m. 57 et 1 m. 81. Ces différences deviennent surtout importantes chez l'enfant. Mais, alors, bien que corrigé sous ce rapport, il semble que le test de Van Slyke perde beaucoup de sa valeur. Holt montre que chez l'enfant on obtient des fluctuations individuelles excessives. L'« augmentation limit » a pu passer, chez un enfant de 4 ans, de 10 cc. d'urine par heure à 80 cc. entraînant des modifications parallèles

dans les résultats de l'urea clearance qui, dès lors, ne peut plus fixer rigoureusement sur l'état fonctionnel du rein.

Résultats de l'épreuve

Van Slyke étudiant un grand nombre de sujets normaux trouve des clearance standard allant de 40,1 à 68 cc. 3 de sang, 54 cc. 5 en moyenne.

Bruger et Mosenthal sur une longue étude portant à la fois sur des sujets normaux et des malades atteints de mal de Bright, élèvent cette moyenne à 69 cc.

Quoi qu'il en soit, tous les auteurs sont d'accord pour donner à l'épreuve normale une zone d'oscillations extrêmement large allant de 52% à 132%. C'est là que réside vraiment le grand intérêt de cette épreuve qui semble refléter mieux que toute autre cette souplesse fonctionnelle dont nous avons fait la qualité majeure du rein normal.

En 3 heures l'urea clearance a pu passer chez le même sujet de 132 à 73%. L'urea clearance varie avec l'effort physique, l'exercice musculaire, tout au moins chez le sujet sain dont il extériorise les réserves et l'élasticité fonctionnelle. A mesure que progresse l'insuffisance rénale, ces variations normales se font moindres, le rein semble se fixer à un degré d'effort maximum qui reste néanmoins toujours au-dessous de la moyenne normale.

Nous rappelons que des sujets normaux ont pu présenter des clearances à 58 % et même 52 % lors d'examens isolés. Ces résultats sont sans valeur s'ils ne se renouvellent pas constants et égaux à eux-mêmes lors d'examens répétés ; alors seulement un chiffre constamment bas reflètera la fixité de l'effort rénal, fixité qui est le trait majeur de l'atteinte fonctionnelle du rein.

Néanmoins, pour fixer les idées, nous avons adopté les chiffres suivants que donnent Bruger et Mosenthal. Ils n'acquerront toute leur valeur que retrouvés avec fixité chez des sujets atteints de néphrite chronique et en dehors des poussées aiguës. Un sujet présentant une urea clearance supérieure à 75 % n'a probablement pas de lésion de la fonction rénale.

Entre 75 et 50 % se placent les cas douteux ; on sait en effet que des valeurs basses peuvent aller de pair avec un rein qui fonctionne normalement.

Au dessous de 50 % il existe toujours une altération fonctionnelle.

Au-dessous de 20 % on se trouve habituellement au stade terminal de l'insuffisance rénale, quoique de nombreux mois puissent encore séparer du terme fatal.

Les signes cliniques d'urémie sont toujours constatés si l'urea clearance est à 10 %.

Enfin à 5 % l'évolution fatale est une question de jours.

Nous rappelons que dans ce tableau schématique nous n'avons toujours eu présent à l'esprit que l'état fonctionnel du rein sans préjuger de l'état anatomique.

Nous avons vu des glomérulo-néphrites évoluant depuis au moins 4 ans avec albuminurie et présence de cylindres granuleux qui, malgré tout, présentaient une urea clearance normale. Dans un bon nombre de ces cas il est juste de dire que les autres tests étaient aussi normaux. Ces cas prouvent tout au plus que l'on se trouve encore à cette période de compensation du mal de Bright que nous avons déjà mise en valeur.

Influence de certains facteurs

Van Slyke a montré que l'urea clearance est augmentée par l'ingestion de caféine, de lait, d'acide glutanique; elle est diminuée par la pituitine et les doses importantes d'adrénaline; les doses faibles l'augmentent.

Il semble que l'urea clearance varie en proportion directe du flux circulatoire du rein; mais par contre il semble qu'elle ne soit pas modifiée par la présence d'œdèmes périphériques.

Des expériences effectuées sur le chien montrent que l'urea clearance s'élève avec un régime riche en protéine et s'abaisse avec un régime pauvre ou sous l'influence du jeûne; les variantes obtenues ont pu osciller entre

15 cc. et 90 cc. par minute. Kaitmann vérifie ce fait, mais il montre qu'il ne s'observe qu'avec une fonction rénale intacte; lorsque cette dernière est diminuée de moitié, un régime pauvre en protéine laisse l'urea clearance sans changement, ou même l'élève. Ce fait est en accord avec le principe connu maintenant que la variation de l'activité rénale diminue lorsque les lésions progressent.

Page enfin montre que chez les hypertendus et chez les malades atteints de néphrite, les diurétiques xanthiques tels que la caféine, la diurétine, ou les diurétiques mercuriels sont sans effet sur l'activité sécrétoire mesurée par le test de Van Slyke.

Critique de l'épreuve de Van Slyke et conclusions

Reprenant l'ordre des critiques que nous avons suivi dans l'étude de la constante d'Ambard, nous envisagerons successivement les critiques d'ordre général, d'ordre expérimental, d'ordre technique.

Les critiques d'ordre général que nous avons envisagées pour la constante d'Ambard sont également valables pour l'épreuve de Van Slyke. Sans revenir sur les détails que nous avons déjà exposés, rappelons que des facteurs extra rénaux peuvent jouer en dehors du rein dans le métabolisme de l'azote et troubler du

même coup les épreuves qui tentent de fixer les lois de la sécrétion uréique dans un rapport où le rein a une part unique.

De même, une excrétion uréique très abaissée dans certains cas de ralentissement excessif de l'activité générale des échanges perturbe les résultats de l'urea clearance.

Cottet rapporte l'observation d'une femme qui présentait vraisemblablement une maladie de Simmonds et dont l'urine était qualitativement normale. Recherchant à la fois chez elle la constante d'Ambard et le rapport uréique hémato-urinaire que nous décrivons plus loin, il les trouve tous deux exagérés dans des proportions sans rapport avec l'insuffisance rénale. Pour une urée sanguine à 0,17 et une excrétion uréique de 2 gr. 83 par 24 h. il trouve une constante d'Ambard à 0,44. Nous avons recherché sur ces données ce qu'aurait été l'épreuve de Van Slyke et nous trouvons le chiffre absolument comparable de 10,13 %, qui pas plus que la constante, par conséquent, ne cadre avec la réalité.

En fait, il s'agit là de circonstances exceptionnelles et de cas par trop spéciaux.

Nous ne prendrons pas parti dans la discussion des critiques d'ordre expérimental et physiologique, relatives au principe même de la méthode. Rappelons seulement que les recherches de Van Slyke se basent

sur un chapitre de la physiologie rénale différent de celui de la constante. Ces travaux, qui semblent avoir été menés avec toute la rigueur scientifique, ont été repris et contrôlés par de nombreux auteurs.

Sous le rapport de la technique, il semble que l'épreuve de Van Slyke présente des avantages. Nous avons dit que la constante exigeait le recueil intégral des urines et que cet acte essentiel impliquait :

1° que le sujet ait complètement vidé sa vessie au début de l'épreuve ;

2° qu'il la vide à nouveau complètement au moment du recueil des urines qui serviront au dosage.

Cette deuxième condition n'est pas toujours facile à réaliser avec la constante : plus la quantité d'urine contenue dans la vessie est faible, plus difficile est son émission complète. Il arrive souvent qu'un sujet croit avoir uriné à fond et que néanmoins il garde dans sa vessie une certaine quantité d'urine qu'il éliminera dans la miction suivante.

Dans l'épreuve de Van Slyke les prises d'eau répétées permettent un flux urinaire suffisamment important pour faciliter la miction ; surtout les trois éliminations successives permettent d'avoir au moins l'un des échantillons qui corresponde à l'évacuation totale et vraie de la vessie.

Les critiques que nous formulons à la constante d'Ambard quant au volume urinaire ne peuvent être

appliquées à l'épreuve de Van Slyke qui tient compte au maximum de ce facteur sur lequel elle fonde ses deux formules différentes.

Nous avons essayé de montrer aussi la sensibilité de l'épreuve de Van Slyke ; nous en donnerons plus loin des preuves ; nous voulons seulement rappeler ici que, contrairement à la constante, qui exprime sa valeur normale par un chiffre unique, l'épreuve de Van Slyke traduit l'état normal du rein par une large zone où des valeurs très éloignées les unes des autres permettent d'autant mieux de juger l'élasticité rénale.

Enfin, lorsque nous aurons opposé la simplicité de la formule de Van Slyke à la complexité de celle d'Ambard, nous aurons à peu près épuisé les avantages de cette méthode qui semble avoir été vraiment injustement délaissée chez nous jusqu'à ce jour.

Sans doute aucun test n'évalue à lui seul la fonction rénale dans tous ses aspects, et le problème de la fonction rénale n'est pas une question d'excrétion uréique seule ; il n'en reste pas moins que l'épreuve de Van Slyke semble être un fidèle témoin de la fonction qui nous occupe.

CHAPITRE III

AUTRES MÉTHODES DÉRIVÉES DU MÊME PRINCIPE

Il était si tentant de rechercher une formule qui puisse donner une idée de la sécrétion rénale par la comparaison du taux de l'urée dans le sang et dans l'urine, que de nombreux auteurs furent tentés de simplifier les formules au maximum en établissant un rapport simple des deux facteurs.

Dans cette tentative, il semble que les Américains aient été les premiers à rechercher une formule adéquate.

Harrison, Van Slyke, Mac Intosh, Möller, Hammon, Johnston étudient la valeur du rapport uréique « *urea ratio* » en comparant le taux d'excrétion de l'urée urinaire au taux de l'urée sanguine.

$$\textit{urea ratio} = \frac{\text{urée sanguine}}{\text{urée urinaire}}$$

Ce rapport où l'urée urinaire est portée au numéra-

teur et l'urée sanguine au dénominateur ne tient nul compte du volume urinaire.

C'est la critique essentielle que l'on puisse faire à ces méthodes que de donner, par leur simplification trop systématique, une échelle d'erreur d'autant plus large. Toutes les méthodes d'exploration rénale n'ont après tout qu'une valeur d'appréciation plus ou moins rigoureuse où entrent déjà suffisamment de facteurs inaccessibles, sans qu'il soit besoin d'en ajouter sciemment de nouveaux.

C'est dire que souvent l'*urea ratio* donnera des résultats exacts, mais seulement dans des conditions idéales précises, en rapport avec le volume urinaire.

Van Slyke admet que le rapport uréique se rapproche de la standard urea clearance en sensibilité, mais seulement dans les cas où le volume urinaire est inférieur à 2 cc. par minute.

Bruger montre qu'avec un volume d'urine supérieur à 2 cc. par minute le rapport uréique perd sa valeur et s'éloigne des résultats précis du coefficient de Van Slyke.

En cas d'oligurie, et d'une sécrétion urinaire inférieure à 1 cc. elle donne aussi des résultats erronés. Ainsi c'est seulement avec une sécrétion urinaire comprise entre 1 et 2 cc. que ses résultats sont parallèles à ceux de l'*urea clearance*.

Van Slyke suggère de calculer le rapport uréique au

cas où sa constante ne pourrait être appliquée du fait de la rétention vésicale ou de l'incontinence d'urine. En réalité, il semble difficile, dans ces cas, d'apprécier, d'une façon précise, le volume urinaire, et il paraît plus logique de recourir encore au coefficient de Van Slyke en s'aidant du cathétérisme.

Le rapport uréique hémato-urinaire (Cottet)

Très analogue à l'*urea ratio* est la méthode que Cottet décrit en 1933 sous le nom de rapport uréique hémato-urinaire R.U.

Dans ce rapport, il compare « *le taux de l'urée sanguine dosée le matin à jeun à la quantité d'urée contenue dans l'urine des 24 h. qui ont immédiatement précédé la prise de sang* ».

La formule consiste à porter au numérateur le chiffre de l'urée sanguine en centigrammes et au dénominateur le chiffre de l'urée urinaire exprimé en grammes :

$$\frac{\text{urée sanguine}}{\text{urée urinaire}} = \text{rapport hémato-urinaire (R.U.)}$$

Des critiques d'ordre physiologique ont été formulées à l'égard de cette méthode : le chiffre de l'azotémie est effectivement recherché à jeun et le débit uréique calculé durant les 24 h. précédentes. C'est lier a priori deux résultats qui représentent chacun une valeur

physiologique mesurée pour une unité de temps différente ; c'est supposer que toute l'urée excrétée va l'être sous une azotémie constante et égale à l'azotémie conventionnelle trouvée le matin à jeun.

Or, nous savons qu'il n'en est rien et que le chiffre de l'azotémie est variable durant la journée ; et c'est un chiffre conventionnel arbitrairement fixé dans ses variations physiologiques que l'on compare aux éliminations variables de l'urée urinaire.

En vérité, si d'un point de vue purement physiologique la critique est juste, il semble bien qu'en pratique les variations de l'azotémie chez un malade soumis à un régime fixe, soient si minimes qu'elles n'influencent pas le rapport dans les conditions habituelles de l'épreuve.

La seule critique importante qui puisse à notre sens être faite au rapport uréique est la méconnaissance du volume urinaire. Cottet d'ailleurs reconnaît lui-même ce fait et « regrette de n'avoir pu introduire dans ce rapport le volume urinaire ».

Pour répondre aux critiques de cet ordre, Cottet très ingénieusement montre la nécessité de tenir compte, dans l'interprétation du rapport hémato-urinaire, du taux de l'urée urinaire et aussi du volume de l'urine des 24 heures qu'il demande toujours de mentionner à côté du R.U.

« Il faut éviter l'erreur, dit-il, d'attribuer à la dimi-

nution du pouvoir sécrétoire rénal une majoration du R.U. qui serait due à la faiblesse des excrétions uréique ou aqueuse, soit inversement de considérer comme attestant un bon pouvoir sécrétoire rénal, un R.U. égal ou peu inférieur à 2, du fait d'une très forte excrétion uréique ou aqueuse ».

Mais le grand mérite du rapport de Cottet réside ailleurs. Dans sa mesure du pouvoir sécrétoire, le rapport hémato-urinaire normal correspond à une zone s'étendant de 2 à 1 et non pas comme la constante d'Ambard à un point s'exprimant par un chiffre unique. Cette échelle d'appréciation plus élastique correspond certainement mieux à ce que nous connaissons de la souplesse physiologique du rein normal.

Ainsi, s'agit-il là en définitive d'une épreuve intéressante, à la fois simple et d'exécution facile ; dans la majorité des cas, le rapport de Cottet donnera des résultats exacts, mais lorsqu'interviendront des modifications importantes du volume urinaire les chiffres ne conserveront plus qu'une valeur limitée à l'exactitude de leur interprétation.

SIXIÈME PARTIE

Résultats comparatifs des méthodes d'exploration rénale Leur valeur pratique

Chez 62 sujets nous avons recherché systématiquement :

le coefficient de Van Slyke,

la constante d'Ambard,

l'épreuve de la P.S.P. fractionnée en 2 échantillons prélevés l'un 15 minutes, l'autre 70 minutes après l'injection ;

l'épreuve de la concentration de Volhard ;

l'azotémie.

Les sujets que nous avons soumis à ces investigations se répartissent de la façon suivante :

7 sujets cliniquement normaux ;

5 malades présentant des antécédents de saturnisme ;

15 hypertendus ;

17 malades atteints de néphrite chronique ou examinés au cours d'une néphrite aiguë ;

4 néphroses lipoïdiques ;

4 intoxications barbituriques ;

enfin un groupe de malades atteints d'affections diverses : tabès, hémiplegie, lèpre, défaillance cardiaque, tuberculose pulmonaire.

Nous avons groupé les résultats de ces épreuves en des tableaux que nous rapportons par ailleurs .

Nous pouvions ainsi comparer entre elles ces épreuves différentes et tirer de cette étude des conclusions que nous voudrions exposer.

Nous nous sommes attachés successivement à analyser l'aspect général et la concordance de tous les tests.

Puis nous avons plus particulièrement opposé le coefficient de Van Slyke à la constante d'Ambard.

Enfin, nous avons étudié les résultats de la P.S.P. par rapport à ceux de l'épreuve de Van Slyke.

CHAPITRE PREMIER

ASPECT GÉNÉRAL ET CONCORDANCE DES TESTS D'EXPLORATION RÉNALE

Nous entendons par concordance des tests d'exploration rénale le fait que toutes les épreuves fonctionnelles précédemment étudiées s'accordent chez un même sujet pour affirmer l'intégrité ou l'atteinte de la fonction rénale.

Lorsque l'épreuve de Volhard, l'épreuve de la P.S.P. et l'azotémie ont des résultats parallèles et que, par ailleurs les coefficients de Van Slyke et la constante d'Ambard livrent des résultats dissemblables, nous donnons notre préférence à celle de ces deux méthodes qui se rapproche le plus des épreuves concordantes, à condition bien entendu que l'examen clinique n'infirmes pas cette hypothèse d'une façon manifeste.

La question étant ainsi posée, nous avons trouvé des résultats concordants dans 39 cas et des résultats discordants dans 23 cas.

Ainsi dans plus de la moitié des cas (62 %) toutes les méthodes d'exploration étaient concordantes.

Dans 37 % des cas pourtant elles donnaient des résultats dissemblables.

Nous étudierons séparément ces deux séries de résultats.

I. Épreuves concordantes

Chez les 39 sujets où les épreuves fonctionnelles étaient parallèles, 19 d'entre eux présentaient des tests normaux, les 20 autres montraient une atteinte sérieuse de la fonction rénale.

L'étude particulière de ces deux groupes de résultats parallèles permet de mettre en évidence des faits intéressants.

Parmi les 19 sujets qui présentaient des tests normaux quelques-uns étaient des sujets sains, plusieurs étaient atteints d'affections diverses qui, indubitablement n'engageaient pas le rein, mais quelques autres étaient manifestement des rénaux.

4 observations sont, à ce point de vue, très caractéristiques:

Cas 16. — Mme M. Cette malade est admise le 24 juin 1925 salle Charcot pour une néphrite aiguë anurique, vraisemblablement greffée sur une néphrite subaiguë latente. L'azotémie monte à 2 gr. 85 ; elle s'abaisse ensuite à 1 gr. 31,

0 gr. 75, 0 gr. 40 en même temps que la diurèse se rétablit. Mais à ce moment et pendant plusieurs mois l'on retrouvera dans les urines des cylindres granuleux, des globules rouges, de l'albumine.

Le 15 octobre, la malade, tout à fait rétablie est soumise aux épreuves fonctionnelles. Il existe encore des traces d'albumine dans les urines, quelques hématies, mais plus de cylindres.

C'est alors que l'on a la surprise de trouver une fonction rénale sensiblement normale avec un coefficient de Van Slyke à 61,80% ; une P.S.P. à 25% au premier quart d'heure, une concentration à 1023. L'urée sanguine est à 0 gr. 39.

Cas 38. — Mlle G., 15 ans, présente des traces d'albumine dans les urines avec un examen cytologique normal. Les épreuves concordent pour affirmer l'intégrité fonctionnelle.

Cas 51. — M. S., 32 ans, est admis salle Seymour le 25 novembre 1936 pour une néphrite aiguë oedémateuse insidieusement apparue 3 semaines après une angine.

Les urines à ce moment contiennent de l'albumine et des cylindres granuleux.

Un mois après les oedèmes ayant disparu et la guérison semblant obtenue, l'on effectue les investigations habituelles :

Le coefficient de Van Slyke est à 153%.

La constante d'Ambard à 0,06.

La P.S.P. à 39%.

La concentration à 1026 avec une azotémie à 0,35.

La fonction rénale était ainsi manifestement rétablie dans les limites normales.

Cas 49. — M. B., 23 ans, présente l'ensemble caractéristique de la néphrose lipoïdique. Déséquilibre humoral avec cholestérol à 3 gr. 20, albumine totale 5 gr. 25, sérine 43 gr. 5, globuline 15 gr. 75.

$$\frac{S}{G} = 2,7$$

Lipides totaux : 7 gr. 30

Présence d'hématies dans les urines et de nombreux corps biréfringents.

Pas de cylindres.

L'intégrité fonctionnelle est absolue prouvée par :

un coefficient de Van Slyke à 71%

une P.S.P. à 30%

une concentration à 1024, avec une azotémie à 0 gr. 27.

Ainsi, une atteinte organique certaine peut ne pas retentir sur la fonction rénale et les méthodes d'investigation rénale ne renseignent nullement sur l'état anatomique du rein. Comme nous l'avons déjà dit, une absence de trouble fonctionnel peut aller de pair avec des lésions rénales. Un rein lésé peut fonctionner normalement.

Un autre point mérite encore d'être illustré, à savoir les variations souvent considérables que ces épreuves peuvent présenter dans le temps.

L'observation 21 est assez caractéristique à cet égard :

Cas 21. — M. C., 49 ans, est admis le 18 juillet 1935 à l'hôpital Bichat pour une épistaxis compliquant vraisemblablement une hypertension à 27/15.

Une exploration systématique de l'appareil rénal montre un faisceau d'épreuves concordantes qui permettent de conclure à l'intégrité fonctionnelle :

épreuve de Van Slyke 89%

constante d'Ambard 0,07

P.S.P. intramusculaire en 70 minutes, 65%

Azotémie 0,20

Le même malade est admis à nouveau le 25 septembre 1935 pour un accident analogue au premier.

Une nouvelle exploration rénale montre une P.S.P. à 65%.

Une épreuve de Volhard qui s'élève à 1020.

Par contre, la fonction uréique semble perturbée avec :
un coefficient de Van Slyke à 41%,

une constante à 0,09

malgré une azotémie qui s'est maintenue à 0 gr. 24.

Cet exemple montre une fois de plus la nécessité de multiplier dans le temps les épreuves fonctionnelles et que l'on ne peut tirer argument d'une épreuve fonctionnelle trouvée anormale lors d'un examen isolé.

II. Épreuves discordantes

Dans 23 cas sur 62 nous l'avons dit, les épreuves fonctionnelles étaient en désaccord.

Dans ce groupe nous distinguerons 5 éventualités différentes :

1) 10 cas où toutes les épreuves fonctionnelles étaient concordantes, à l'exception de l'épreuve de Volhard qui, tantôt montrait une concentration satisfaisante, tantôt une concentration insuffisante ;

2) 8 cas où toutes les épreuves étaient altérées à l'exception de l'épreuve de Volhard et de l'épreuve de Rowntree, toutes deux normales ;

3) 2 cas où seule l'épreuve à la P.S.P. était satisfaisante ;

4) 3 cas où seule l'épreuve à la P.S.P. était altérée.

5) 1 cas enfin où, avec une mauvaise épreuve de concentration et une P.S.P. insuffisante, nous avons trouvé une fonction uréique normale à la fois par l'épreuve de Van Slyke et la constante d'Ambard.

1) *Premier groupe.*

Dans les 10 cas où l'épreuve de Volhard était en contradiction avec les autres méthodes d'exploration, 9 fois elle était satisfaisante (cas 7, 8, 12, 13, 14, 30, 32, 35, 45), 1 fois elle s'avérait insuffisante (cas 5).

Ce désaccord entre les résultats de l'épreuve de concentration et ceux des autres épreuves rénales a été observé par tous les auteurs.

Pasteur Vallery-Radot et Lafitte comparant les résultats de l'épreuve de Volhard à ceux du dosage de l'urée sanguine, montrent qu'à partir de 0 gr. 80 d'urée la concentration est toujours mauvaise. Au-dessous de 0 gr. 80 d'urée les résultats de l'épreuve de concentration sont très variables ; tantôt ils sont mauvais, tantôt ils sont bons et dans 55% des cas seulement il existe une concordance.

Nous arrivons à des conclusions analogues puisque dans les 9 cas où seule l'épreuve de concentration était satisfaisante, l'azotémie ne s'élevait pas au-dessus de 0 gr. 54.

Comparant les résultats de l'épreuve de concentra-

tion à ceux fournis par la constante, Pasteur Vallery-Radot trouve les mêmes divergences, le parallélisme n'existe que dans 52% des cas.

Enfin, Pasteur Vallery-Radot observe que, dans un certain nombre de cas, les reins sont déficients, ainsi qu'en témoigne une urée sanguine élevée, une constante forte, une élimination défectueuse de P.S.P. alors que l'épreuve de Volhard reste encore assez bonne.

C'est exactement ce que nos observations mettent encore en évidence.

Dans les 9 cas où l'épreuve de Volhard était anormalement bonne, il existait vraisemblablement une atteinte rénale. Le cas 7 concerne une tuberculose pulmonaire avec signes cliniques d'insuffisance rénale ; les cas 8, 30, 32, 45 concernent des malades atteints de néphrite avec cylindrurie.

Les cas 12, 13 et 35 sont un peu particuliers. Il s'agissait de sujets hospitalisés à la suite d'une intoxication barbiturique volontaire. Dans ces cas la concentration est souvent très élevée atteignant une densité de 1040. Ces épreuves étaient effectuées dès que le malade avait repris conscience et coïncidaient peut-être avec une décharge importante de produits de déchets venant immédiatement après la phase oligurique du coma.

Ces malades quittant très rapidement l'hôpital, il ne nous a pas été permis, malheureusement, de confir-

mer par des examens ultérieurs une atteinte rénale éventuelle.

Inversement, il est des cas, et Pasteur Vallery-Radot en rapporte, où seule l'épreuve de Volhard montre une anomalie rénale qui aurait passé inaperçue si l'on s'était fié aux autres épreuves seules.

Notre cas 5 en est un exemple.

Cas 5. — M. Mathieu, néphrite chronique avec albuminurie, présence d'hématies dans les urines, mais sans cylindrurie.

L'épreuve de Van Slyke est normale à 65%.

L'élimination de P.S.P. satisfaisante 25%.

La densité maxima atteint seulement 1021.

Il semble que l'école américaine, suivant l'école allemande, ait surtout mis en valeur ces cas où seule l'épreuve de Volhard dépiste l'insuffisance rénale.

Alving, distinguant la néphrite aiguë de la néphrite chronique, constate que dans le premier cas l'épreuve de Van Slyke revient à la normale assez rapidement après la convalescence, tandis que le test de concentration s'attarde à des chiffres encore bas.

Dans le cours de la néphrite chronique les deux tests se montrent parallèles tant que l'urea clearance est encore supérieure à 20%. Dès qu'elle tombe au-dessous de 20 à 30% les chiffres de la concentration restent fixés à un niveau immuable aux environs de 1010 et seul le test de Van Slyke est susceptible de montrer

les progrès de la maladie. En somme, à partir d'un certain point, l'épreuve de la concentration ne serait plus apte à mesurer l'étendue de la lésion rénale.

Freyberg, Bruger et Mosenthal mettent bien en évidence l'intérêt du test de concentration au début de la maladie rénale. Pour ces auteurs, le test de concentration est plus sensible que tout autre test et il est le premier à s'altérer.

Comparant l'épreuve de Van Slyke à celle de Volhard chez des malades atteints de néphrite certaine, à leur début, ils trouvent que pour deux sujets ayant une concentration normale et un test de Van Slyke troublé, il en existe 12 qui présentent encore un test de Van Slyke normal et une concentration déjà abaissée.

En vérité, si ces différents tests sont souvent discordants, nous ne pensons pas qu'il faille être aussi systématique et conclure au profit de telle ou telle méthode. En réalité, nous l'avons dit, ces méthodes, mesurent des fonctions différentes et si tous les auteurs s'accordent pour trouver des divergences au début de la maladie, c'est que ces fonctions sont inégalement atteintes.

Par ailleurs, il faut se souvenir que la concentration moléculaire globale n'est pas forcément parallèle à la concentration uréique. Dans l'élévation de la densité urinaire, $\frac{3}{4}$ des facteurs reviennent aux sels minéraux et $\frac{1}{4}$ seulement à l'urée et aux autres produits organiques de déchet.

Aussi les tests d'excrétion uréique ne sont pas forcément parallèles à la densimétrie.

Le coefficient de Van Slyke et la constante d'Amhard mesurent la capacité du rein à éliminer l'urée. Ce but peut être atteint, bien qu'une faible quantité d'urine soit sécrétée ; c'est ce qui se passe dans le stade d'oligurie de la glomérulo-néphrite aiguë où existe seulement une perturbation de l'excrétion aqueuse.

Par ailleurs, l'élimination de l'urée peut être normale bien que le pouvoir de concentration soit diminué : c'est le cas dans la polyurie compensatrice de la néphrite chronique à son début.

S'il existe des œdèmes, la densité peut s'élever considérablement tant que leur rétention persiste : au contraire elle peut diminuer par dilution des urines au moment de leur élimination.

La densité peut ainsi être abaissée par une polyurie physiologique due à une irritation du tractus urinaire par cystite ou pyélite.

Ainsi, les tests de densité fournissent des informations quant à la capacité du rein à concentrer et à diluer ; ils indiquent par quel moyen d'urgence et de compensation l'élimination de l'urée et des autres substances de déchet peut être maintenue.

Aussi nous concluons avec notre maître Pasteur Vallery-Radot que « *les épreuves de dilution et de concentration ne sont pas suffisantes pour affirmer l'intégrité*

fonctionnelle des reins ». C'est une erreur de vouloir, comme on le fait dans les pays de culture germanique, remplacer les autres procédés d'exploration fonctionnelle des reins par ces seules méthodes. Les épreuves d'élimination de l'eau et de densimétrie ne peuvent remplacer les autres tests.

Mais ces faits montrent ainsi que ces épreuves sont nécessaires puisqu'il existe des cas où les épreuves de dilution et de concentration mettent en évidence une insuffisance des reins alors que le dosage de l'urée sanguine, les épreuves d'excrétion uréique et la P.S.P. donnent des réponses favorables.

2) *Deuxième groupe.*

Dans ce groupe, qui renferme 8 cas, l'élimination de la P.S.P. et l'épreuve de la concentration étaient toutes deux satisfaisantes en face de coefficients d'excrétion uréique nettement troublés.

Nous passerons rapidement en revue et nous discuterons chacun de ces cas :

Le **cas 6** concerne un sujet dont l'azotémie systématiquement recherchée avant une intervention chirurgicale, avait été trouvée à 0 gr. 43. Une exploration complète du système rénal révéla : une altération du coefficient de Van Slyke et de la constante d'Ambard respectivement à 45% et 0 gr. 10 alors que l'élimination de la P.S.P. était très au-dessus de la normale : 30% et que l'épreuve de la concentration montrait une densité s'élevant jusqu'à 1038.

L'intervention fut décidée sur ces deux épreuves favorables et fut suivie de suites normales.

Le **cas 3** a trait à un hypertendu, P.S.P. à 27%, concentration à 1030, à l'encontre de ces résultats normaux l'épreuve de Van Slyke est de 36%, la constante d'Ambard à 0 gr.09.

Le **cas 25** est analogue. Il s'agit encore d'un hypertendu chez lequel les épreuves uréiques étaient nettement troubles.

Van Slyke 20%

K. d'Ambard 0,11

avec une élimination de colorant à 32% et une densité maxima à 1025.

Le **cas 41** concerne un malade de 41 ans admis dans un état d'insuffisance cardiaque au stade d'hyprosystolie avec légers œdèmes malléolaires.

Les épreuves rénales donnaient les résultats suivants :

Van Slyke 21,52%

Constante d'Ambard 0,11

P.S.P. 25%

Azotémie 0,54

Dans tous ces cas il est difficile de donner raison à l'un ou l'autre groupe d'épreuves. Il est assez logique d'imaginer que chacun d'eux révèle l'état réel de la fonction qu'il est chargé d'interpréter.

Par contre, l'atteinte rénale est plus facile à affirmer dans les cas 20, 42 qui concernent des sujets intoxiqués par le plomb ayant présenté d'autres accidents de saturnisme, et dans les cas 23 et 33 qui ont trait à des malades atteints d'hypertension maligne avec signes cliniques d'insuffisance rénale. Dans ces 4 cas, l'épreuve d'excrétion uréique a donc été plus sensible pour juger de l'atteinte rénale.

3) *Troisième groupe.*

Ce groupe ne comprend qu'un cas (cas 4). Il s'agit ici d'une intoxication saturnine avec signes manifestes d'atteinte parenchymateuse prouvée par la présence de cylindres dans les urines. Toutes les épreuves fonctionnelles concordent pour affirmer l'atteinte rénale à l'exception de l'épreuve de la P.S.P. qui, seule, est satisfaisante. Dans ce cas, cette épreuve s'est donc montrée moins sensible pour affirmer l'atteinte rénale.

4) *Quatrième groupe.*

Dans ce groupe, qui comprend 3 cas, seule l'élimination de la P.S.P. s'est trouvée altérée quand toutes les autres épreuves rénales étaient satisfaisantes.

Dans le cas 55 il semble qu'il faille donner raison à l'épreuve de la P.S.P. qui s'est montrée plus sensible dans l'épreuve écourtée. Seule, en effet, elle révélait une insuffisance fonctionnelle chez un malade porteur d'un rein tuberculeux.

Par contre, les cas 19 et 48 concernent des sujets normaux. Il ne semble pas que leur fonction rénale soit en rien altérée. Une épreuve de la P.S.P. isolée défavorable dans ses résultats ne suffirait pas, en tous cas, à l'affirmer.

5) *Cinquième groupe.*

Ce dernier groupe comprend le cas 24. Sujet cliniquement indemne de tout signe d'insuffisance rénale, qui

présente de bonnes épreuves uréiques mais une élimination de P.S.P. abaissée et une épreuve de concentration très abaissée.

L'examen clinique semble ici donner raison aux épreuves uréiques qui confirment l'intégrité rénale, malgré deux épreuves anormales qui mériteraient d'être renouvelées.

L'étude attentive de tous ces cas de discordance dans les méthodes d'exploration rénale oblige à être éclectique dans les conclusions que l'on peut en tirer.

Souvent ces discordances reflètent la réalité : l'atteinte rénale est certaine, mais une ou plusieurs fonctions sont atteintes, alors que les autres s'opèrent encore normalement. Il n'est pas question dans ces cas de tirer argument en faveur d'une méthode plutôt que d'une autre pour rechercher celle qui sera la plus sensible à dépister l'atteinte rénale ; il faudrait pour cela qu'existât une hiérarchie dans les différentes fonctions du rein et que le processus morbide les atteignît successivement et toujours dans le même ordre. En réalité, c'est au hasard de l'atteinte rénale que telle fonction est atteinte plutôt que telle autre. C'est en fait ce que l'analyse des cas précédents permet d'observer : tantôt la fonction uréique est troublée la première et les épreuves uréiques s'altèrent les premières, tantôt la fonction de concentration est la première atteinte et les épreuves basées sur la densité urinaire sont les premières à révéler l'insuffisance rénale.

Néanmoins, il est des cas où une épreuve isolée donne un résultat qui manifestement, est en contradiction avec l'examen clinique et toutes les autres méthodes d'investigation ; dans ce cas, il faudra renouveler l'épreuve, rechercher les causes d'erreur toujours possible, et se résigner enfin à n'accepter que des présomptions, sans vouloir à toute force introduire dans une recherche physiologique une rigueur algébrique. Ces cas sont rares, mais nous en avons vu des exemples.

* * *

Si maintenant nous considérons ces épreuves dans leur ensemble, nous pourrions conclure que des *épreuves concordantes* sont en général le fait ou de sujets normaux ou de cas graves d'insuffisance rénale à un stade déjà avancé du mal de Bright ; que les *épreuves discordantes*, au contraire, sont bien souvent le fait de troubles rénaux à leur début. A ce stade précoce de la maladie où les phénomènes de suppléance jouent au maximum de leurs possibilités, chacun des tests que nous avons envisagés révèle une histoire qui lui est propre, celle de la fonction qu'il est chargé de refléter. Il est donc parfaitement logique de penser que toutes ces fonctions n'étant pas atteintes au même moment, ni au même degré, les méthodes d'exploration qui ont pour but de les mesurer ne soient pas forcément parallèles dans leurs résultats.

CHAPITRE II

ÉTUDE COMPARÉE DE LA CONSTANCE D'AMBARD ET DU COEFFICIENT DE VAN SLYKE

Chez 61 malades, nous avons recherché parallèlement la constante d'Ambard et l'épreuve de Van Slyke. Destinées toutes les deux à la recherche de la même fonction : l'excrétion uréique, elles devaient logiquement donner des résultats semblables. Lorsque ces résultats sont en désaccord, c'est que l'une des deux méthodes est dans l'erreur et, pour rechercher laquelle, nous nous sommes appuyés sur l'examen clinique d'une part, et les résultats fournis par les autres méthodes d'exploration rénale d'autre part.

Dans 75% des cas, les deux épreuves donnaient des résultats sensiblement comparables. Il s'agissait exactement de 46 malades comprenant 11 sujets ayant une fonction rénale intacte et 35 malades où l'insuffisance rénale existait manifestement.

Dans 25 % des cas seulement, les deux épreuves donnaient des résultats discordants.

L'étude rapide des 15 cas qui composent ce groupe nous retiendra un instant.

Dans tous ces cas, sauf un, l'épreuve de Van Slyke donne un résultat normal alors que la constante d'Ambard est élevée et souvent très altérée.

Le seul cas où la constante d'Ambard était normale et le coefficient de Van Slyke élevé est le suivant :

Cas 36. — Mme B., 42 ans, est atteinte d'une néphrite chronique hydropigène avec œdèmes des membres inférieurs, présence de globules rouges et de cylindres granuleux dans les urines. Toutes les épreuves confirment l'impression clinique d'insuffisance rénale :

Coefficient de Van Slyke 44,71

P.S.P. 15 %

Azotémie 0,50.

Seule la constante d'Ambard s'est maintenue au chiffre normal de 0,07.

Dans ce cas, il faut donc donner raison à l'épreuve de Van Slyke indubitablement plus sensible.

Parmi les 14 cas où la constante est élevée et l'épreuve de Van Slyke normale, 10 présentent des épreuves fonctionnelles s'accordant avec les résultats fournis par l'épreuve de Van Slyke, 4 sont discutables (Cas 5, 15, 17, 55). Pour ces derniers cas seulement on peut envisager de faire foi en la constante.

Ces résultats sont en accord avec ceux que Vincentini

et plus récemment Marcolongo ont rapporté en Italie.

Ces auteurs concluent que dans l'ensemble constante d'Ambard et coefficient de Van Slyke évoluent parallèlement ; mais ils reconnaissent aussi que lorsqu'un désaccord existe, il est dû, en général, à une élévation paradoxale de la constante d'Ambard « cela sans doute parce que l'oligurie peut modifier la constante alors qu'elle n'agit pas sur la dépuratation urinaire ».

Ainsi, l'épreuve de Van Slyke nous semble plus sensible pour juger de l'état de la fonction uréique. Nous avons suffisamment exposé dans un chapitre précédent les avantages de cette méthode : technique plus rigoureuse, simplicité de la formule qui tient compte du volume urinaire. Nous voudrions insister encore sur sa sensibilité qui tient en partie à l'étendue des limites normales de ses résultats qui s'inscrivent en une vaste zone pouvant aller de 130 à 58 %.

Le cas 56 donne un exemple de cette sensibilité.

Cas 56. — Mme P., entre salle Laënnec le 4 mars 1937 pour de gros œdèmes périphériques qui s'associent au syndrome classique de la néphrose lipoïdique.

C'est une néphrose mixte car une exploration de la fonction rénale montre une grosse altération.

Van Slyke	23 %
Constante d'Ambard	0,20
P.S.P.	5 %
Concentration	1020
Azotémie	0,62

Le syndrome humoral est net :

Cholestérol	4 gr. 70	
Albumine	40 gr. 50	
Sérine	21 gr. 30	$\frac{S}{G} = 1,1$
Globuline	1 gr. 20	
Lipides totaux	10 gr. 3	

Dans les urines présence d'albumine, de cylindres et de nombreux corps birefringents.

La malade est soumise à 12 injections intra-veineuses de thyroxine. En 13 jours elle perd 5 kgr. ; le syndrome humoral s'améliore : le cholestérol tombe à 2 gr. 35, les albumines à 36 gr., les lipides totaux à 4 gr. 20.

Par contre l'azotémie s'est élevée à 0 gr. 65.

Parallèlement le coefficient de Van Slyke remonte à 30,27% alors que la constante d'Ambard poursuit son ascension à 0 gr. 26 sans tenir compte par conséquent de l'amélioration indubitable de l'état rénal.

CHAPITRE III

ÉTUDE COMPARÉE DE L'ÉPREUVE A LA P.S.P. ET DES COEFFICIENTS D'EXCRÉTION URÉIQUE, EN PARTICULIER DE L'ÉPREUVE DE VAN SLYKE.

En 1914, Widai, André Weill et Pasteur Vallery-Radot, étudiant comparativement l'élimination de la P.S.P. et l'excrétion uréique concluaient à un parallélisme remarquable. A des excrétions uréiques fortes correspondaient des éliminations colorées élevées et inversement.

Mosenthal et Schlater Lewis en 1916, dans un rapport présenté à la 67^e session de l'American Med. ass. arrivent à des conclusions analogues.

En réalité, une réaction ne devait pas tarder à se produire. Déjà Foster en 1913 avait observé que des malades pouvaient mourir d'urémie avec une élimination presque normale de P.S.P.

Marion, Négro et Colombet montrent qu'il n'existe

aucun parallélisme entre l'excrétion de l'urée et l'élimination des colorants.

Etudiant le rein polykystique, ils trouvent que la concentration uréique et le débit peuvent être encore satisfaisants (peut-être grâce à la polyurie qui accompagne ces lésions) alors que l'élimination de la P.S.P. est déjà très perturbée.

De Meyer et Jourdain étudient comparativement l'élimination de la P.S.P., l'azotémie, le débit et la constante d'Ambard. Ils montrent ainsi que l'épreuve à la P.S.P. exprime la déficience d'une fonction rénale particulière qui peut être ou non concomitante d'un trouble de la sécrétion de l'urée. Ils concluent qu'un même groupe de cellules éliminatrices rénales ne pouvant avoir comme fonction d'excréter à la fois l'urée et la P.S.P., ces deux substances doivent être sécrétées à des niveaux différents du tube rénal.

Nous tenant en dehors de ces discussions d'ordre anatomo-physiologique, nous retiendrons seulement que l'excrétion de l'urée n'est pas forcément parallèle à l'excrétion des colorants. C'est l'opinion actuelle de notre maître Pasteur Vallery-Radot. Comme Rathery l'a bien mis en évidence, chaque substance qui s'élimine par le rein semble posséder un coefficient propre de passage. On ne peut pas rigoureusement conclure de la vitesse de passage de l'un au passage de l'autre.

Notre étude confirme pleinement cette notion.

Nous avons comparé le coefficient [de Van Slyke et l'épreuve à la P.S.P. chez 57 malades.

42 fois, c'est-à-dire dans 73% des cas, les résultats étaient parallèles.

15 fois, c'est-à-dire dans 27% des cas, les résultats étaient en désaccord.

Dans ce dernier groupe, l'épreuve à la P.S.P. semblait avoir raison sur l'épreuve de Van Slyke ; dans 5 cas, l'aspect clinique et les autres méthodes d'exploration fonctionnelle donnant des résultats analogues aux siens (Cas 6, 15, 17, 41, 55).

5 autres cas restent douteux ; il s'agit de toute façon de lésions rénales légères encore à leur début et chacun des deux tests qui nous occupent est en droit de donner un résultat différent : cas 3, 20, 23, 24, 25.

Dans 4 cas l'épreuve à la P.S.P. semble donner un résultat erroné.

Dans les cas (4) et (42) il s'agit de saturnins avec azotémie déjà élevée et tous les autres tests sont manifestement altérés.

Le cas (33) a trait à une hypertension maligne.

Enfin le cas (48) concerne un sujet normal.

Dans tous ces cas, et surtout le dernier, l'épreuve aurait mérité d'être répétée.

Le dernier cas (19) peut être considéré comme sensiblement parallèle à l'épreuve de Van Slyke puisque, si l'élimination au premier quart d'heure est légère-

ment déficiente : 20 % elle est normale en 1 h. avec 65 %.

Ainsi il semble que, d'après notre étude, épreuve de Van Slyke et épreuve à la P.S.P. aient la même valeur et une sensibilité égale.

Telles n'étaient pas les conclusions de Van Slyke. Pour cet auteur l'urée clearance enregistre l'altération de la fonction rénale plusieurs semaines au moins avant l'épreuve de Rowntree ; et il a pu constater des coefficients aussi bas que 20 % avec une élimination de P.S.P. encore normale.

Mais il faut se souvenir que Van Slyke pratiquait l'épreuve à la P.S.P. en 2 heures ; rien d'étonnant dans ces conditions qu'elle perde ainsi une grande partie de sa valeur.

Freyberg, dans une étude récente, arrive à des conclusions exactement analogues aux nôtres et les résultats qu'il obtient dans 250 épreuves sont sensiblement parallèles.

Il n'en est certainement pas de même si l'on compare les résultats de l'épreuve à la P.S.P. à ceux de la constante. Dans ce cas, il est fréquent qu'une constante anormalement élevée coïncide avec une élimination normale de colorant. Baron a étudié ces faits dans sa thèse et conclut qu'en pareil cas il faut faire droit à la clinique qui, le plus souvent, donne raison à l'épreuve à la P.S.P.

Conclusions. — Choix des épreuves

Si ces épreuves présentent un intérêt de premier ordre dans le diagnostic de l'insuffisance rénale, leur valeur paraît beaucoup moins importante dans l'appréciation du pronostic. A ce point de vue aucune d'entre elles ne peut prétendre à apporter dans les néphrites chroniques des précisions analogues à celles fournies à la suite des travaux de Widal par le dosage de l'urée sanguine.

Nous ne pensons pas non plus que d'un test on puisse conclure à une altération anatomique précise ; cet effort a été tenté surtout à l'étranger et repris récemment en France, mais il ne semble pas qu'existent des bases assez convaincantes pour entraîner la certitude.

S'il nous fallait maintenant faire un choix parmi toutes les méthodes d'exploration rénale que nous avons étudiées, en dehors de la recherche indispensable de l'urée sanguine qui demeure l'épreuve fondamentale, nous nous limiterions à trois épreuves principales et essentielles :

- 1° L'épreuve de concentration de Volhard ;
- 2° L'épreuve d'éliminations fractionnées à la P.S.P. ;
- 3° Une des épreuves destinées à l'étude de la fonction uréique et de toutes les méthodes que nous avons exposées, nous accorderions notre préférence à l'épreuve de Van Slyke.

Nous pensons qu'il serait vain de vouloir aller plus loin et d'essayer d'établir une hiérarchie dans la valeur de ces trois méthodes.

Chacune d'elle prise isolément présente ses avantages et ses faiblesses mais réunies elles forment une triade dont la valeur est immense ; nous ne saurions trop répéter qu'il n'existe aucun moyen de juger de l'état global du rein par une épreuve unique.

Nous répétons aussi qu'une épreuve fonctionnelle n'acquiert toute sa valeur qu'à condition d'être répétée à divers intervalles ; la constance d'un même test lors de plusieurs examens successifs décuple son intérêt.

De ces analyses répétées, où le jugement et le bon sens ont souvent la meilleure part, naîtront une certitude souvent, parfois seulement des présomptions, mais qui suffisent en définitive à fixer l'esprit sur l'état probable de la fonction rénale.

Noms	Diagnostic	Coefficient de Van Slyke	Constante d'Am bard	Epreuve de la P. S. P. en 15 minutes en 70 minutes	Epreuve de concentration	Urée sanguine
1 Gai.,	Hypertension 23/12 urines normales.	57, 70	0, 13			0, 25
2 Cou.,	Contusion lombaire.	83, 83	0, 064	27	1033	0, 29
3 Bla.,	Hypertension.	36, 66	0, 09	27	1030	0, 20
4 Tou.,	Saturnisme, albumi- nurie, cylindres hyalins.	39	0, 11	35	1022	0, 48
5 Mat.,	Néphrite, hématies dans les urines.	65, 35	0, 09	25	1021	0, 40
6 Ban.,	Azotémie limite. Exa- men préopératoire.	45	0, 10	30	1030	0, 43
7 Per.,	Tuberculose pulmo- naire. Albuminurie.	50, 82	0, 13	10	1036	0, 39
8 Rez.,	Néphrite, cylin- drique.	41, 45	0, 15	7, 5	1026	0, 53
9 Mar.,	Néphrite ancienne, urines normales.	16, 16	0, 25		1012	
10 Lac.,	Hypertension 26/13. Urines normales.	76, 60	0, 10	30	1032	0, 20
11 Huc.,	Hémorragie. Urines normales.	68, 23	0, 10	30	1031	0, 20
12 Zac.,	Intoxication barbitu- rique. Urines normales.	21	0, 17	5	1040	0, 39
13 Cau.,	Intoxication barbitu- rique. Urines normales.	40, 52	0, 11	5	1040	0, 38

Noms	Diagnostic	Coefficient de Van Slyke	Constante d'Ambard	Epreuve de la P.S.P. en 15 minutes	en 70 minutes	Epreuve de concentration	Urée sanguine
14 Ler.,	Néphrite chronique. Urines normales.	32, 80	0, 22	5	15	1025	0, 56
15 Our.,	Aortite sans hyper- tension.	60, 11	0, 11	15	55	1020	0, 46
16 Mil.,	Anurie sécrétoire gué- rie. Urines normales.	61, 80	0, 09	25	55	1023	0, 39
17 Jol.,	Néphrite chronique. Albuminurie. Hématies. Cylindres hyalins.	56	0, 13	10	25	1015	0, 62
18 Ged.,	Angine.	52, 68	0, 09	25	60	1024	0, 34
19 Rob.,	Sujet normal.	77, 48	0, 08	20	65	1024	0, 33
20 Dun.,	Colique de plomb.	40, 48	0, 11	35	70	1025	0, 23
21 Cou.,	Hypertension 27/15.	24-8-35 89	0, 07	65			0, 20
22 Roz.,	Hypertension 25/13. Urines normales.	25-9-35 41 27, 99	0, 09 0, 19	65 20		1020 1021	0, 24 0, 70
23 Riç.,	Hypertension. Hé- morragies oculaires. Urines normales.	32, 52	0, 13	32, 5	80	1025	0, 29
24 Dix.,	Urines normales.	58, 81	0, 06	17, 5	47	1018	0, 39
25 Swa.,	Hypertension.	20, 03	0, 116	30	65	1029	0, 30
26 Gai.,	Artérite. Hyperten- sion 18/12. Albumi- nurie.	26	0, 15	7, 5	25	1018	0, 25

Noms	Diagnostic	Coefficient de Van Slyke	Constante d'Ambar	Epreuve de la P.S.P. en 15 minutes	Epreuve de concentration en 70 minutes	Urée sanguine
27 Hau.,	Hypertension.	66	0, 14	27	60	0, 32
28 Bil.,	Néphrite hypertensive.	26, 89	0, 29	5	25	0, 94
29 Bea.,	Hypertension de la ménopause. Urines normales.	48 à 64	0, 066	25	52	0, 20
30 Mag.,	Néphrite chronique, hypertensive. cylindres granuleux.	23, 30	0, 20	12, 5	40	0, 54
31 Jar.,	Intoxication barbiturique. Urines normales.	146	0, 07	30	67	0, 30
32 Pag.,	Néphrite chronique. Saturnisme. Urines normales.	40	0, 09	20	42	0, 42
33 Dai.,	Hypertension maligne.	36, 40	0, 18	27, 5	52, 5	0, 39
34 Fre.,	Reins polykystiques.	8, 36	1, 03	0	5	1, 65
35 Bon.,	Intoxication barbiturique. Urines normales.	19, 55	0, 17	12, 5	44, 5	0, 68
36 Bal.,	Néphrite chronique oedémateuse. Hématies, cylindres granuleux.	44, 71	0, 07	15	42, 5	0, 50
37 Bar.,	Hypertension. Hypostolie. Albuminurie B W + + +.	31	0, 28	15	40	0, 63

Noms	Diagnostic	Coefficient de Van Slyke	Constante d'Ambard	Epreuve de la P.S.P.		Epreuve de concentration	Urée sanguine
				en 15 minutes	en 70 minutes		
38 Gou.,	Albuminurie simple.	52	0, 15	35	62, 5	1036	0, 25
39 Got.,	Saturnisme.	82, 42	0, 06	35	60	1020	
40 Gui.,	Hypertension. Urines normales.	30, 83		15	55	1023	0, 38
41 Lui.,	Défaillance cardiaque.	21, 52	0, 11	25	52, 5	1024	0, 54
42 Ric.,	Saturnisme.	34	0, 14	35	70	1024	0, 59
43 Fr.,	Tabès.	127	0, 06		65	1028	0, 27
44 Duf.,	Hémiparésie	31, 60	0, 08		60		0, 29
45 Cog.,	Lèpre pyélonéphrite.	49, 95	0, 13	15	55	1037	0, 48
46 Fon.,	Lèpre.	129	0, 058				0, 27
47 Mey.,	Au décours d'une né- phrite aiguë angineuse. cylindres granuleux.	28	0, 12	5	40		0, 44
48 Hep.,	Sujet normal.	61	0, 102	18	36	1027	0, 26
49 Big.,	Néphrose lipoidique sans néphrite.	71	0, 09	30	55	1024	0, 27
50 Duc.,	Néphrose lipoidique avec néphrite. Cylindres granuleux.	7	0, 36 0, 50	0	0		0, 48 0, 85
51 Sec.,	Convalescence de né- phrite, cylindres gra- nuleux.	153	0, 06	39	76	1026	0, 35

Noms		Coefficient de Van Slyke	Constante d'Ambard	Epreuve de la P.S.P. en 15 en 70 minutes minutes	Epreuve de concentration	Urée sanguine
52 Ama.,	Néphrite chronique. Albuminurie.	48, 59	0, 10	12, 5 49, 5		0, 47
53 Pre.,	Saturnisme.	64, 23	0, 103	25 57, 5	1030	0, 28
54 Ric.,	Néphrite chronique.	4, 90	1, 01	0 0		1, 72
55 Cha.,	Hypertension. Rein tuberculeux.	63	0, 27	15 65	1029	0, 50 0, 35
56 Ped.,	Néphrose lipoïdique.	6-3-37 23 21-3-37 30	0, 20 0, 26	5 30 7, 5 35	1020	0, 62 0, 65
57 Sar.,	Tuberculose pulmo- naire.	90, 13	0, 07	35 65		0, 25
58 Dup.,	Tuberculose pulmo- naire.	43, 51	0, 09			0, 20
59 Nav.,	Tuberculose pulmo- naire	49, 58	0, 12			0, 36
60 Cla.,	Tuberculose pulmo- naire.	52, 49	0, 09	25 80		0, 20
61 Can.,	Néphrose lipoïdique.	15	0, 12	0 30		0, 25
62 Esk.,	Albuminurie.	46	0, 16	20 30		0, 50

CONCLUSIONS

I. L'étude de la fonction rénale ne peut être tentée sans la connaissance de notions importantes.

1° Toute méthode d'exploration rénale ne peut renseigner que sur l'état fonctionnel du rein ; elle ne peut en rien préjuger de l'état anatomique.

Une absence de troubles fonctionnels peut aller de pair avec des lésions rénales ; un rein lésé peut fonctionner normalement.

2° La souplesse fonctionnelle du rein normal doit être opposée à la rigidité fonctionnelle du rein malade.

La fixité dans l'effort est la caractéristique de l'atteinte rénale.

La valeur d'un test se jugera donc à sa sensibilité à refléter l'effort rénal en une large zone d'appréciation et une élasticité suffisante des valeurs normales.

3° Aucune méthode d'exploration n'est absolument spécifique de la fonction rénale. L'examen complet du malade permettra dans l'interprétation finale du résultat de reconnaître aux facteurs extra rénaux la part qui leur revient.

4° Toute épreuve fonctionnelle renseigne sur l'acti-

vité rénale au moment précis où elle est effectuée.

5° Les fonctions rénales sont multiples. Ce fait explique :

a) qu'il soit illusoire de vouloir jauger l'activité globale du rein par une épreuve unique ;

b) que chaque épreuve reflétant une fonction particulière, les résultats peuvent être discordants sans que leur valeur en soit atteinte.

6° De toutes les notions précédentes on peut déduire que l'exploration du fonctionnement rénal doit s'effectuer par des épreuves *multiples* et *répétées*.

7° Aucune méthode d'exploration fonctionnelle ne peut donner d'indication quant au pronostic de l'affection rénale qui la trouble.

II. Nous avons étudié les différentes méthodes d'exploration rénale :

1° Les méthodes basées sur la densimétrie urinaire jugent le pouvoir de concentration global du rein.

2° Les méthodes basées sur l'élimination artificielle de colorant concernent une fonction particulière du rein qui est sans rapport obligatoire avec la concentration ni avec l'excrétion uréique.

L'épreuve à la P.S.P., qui reste la meilleure de ces méthodes est suffisante et elle est particulièrement sensible si sa durée est limitée au premier quart d'heure qui suit l'injection.

3° L'épreuve du rythme en échelons de l'élimination chlorurée permet de scruter avec une grande précision la perméabilité du rein aux chlorures. Mais c'est une épreuve longue et délicate, et dans la pratique on se contente des pesées quotidiennes et du bilan des chlorures ingérés et des chlorures éliminés.

4° L'exploration de la perméabilité du rein pour l'azote s'effectue avant tout par le dosage de l'urée sanguine.

5° Les méthodes basées sur l'étude comparée du sang et de l'urine sont avant tout la recherche de la constante d'Ambard ou l'épreuve de Van Slyke.

Ces épreuves sont parallèles dans la majorité des cas (75%).

Néanmoins l'épreuve de Van Slyke paraît plus sensible à traduire l'état de souplesse fonctionnelle du rein, Sa technique étant plus rigoureuse, sa formule plus simple, elle paraît plus apte à échapper aux causes d'erreurs qui proviennent des variations du volume urinaire.

III. De toutes les méthodes envisagées, trois épreuves essentielles méritent en définitive d'être retenues :

l'épreuve de concentration ;

l'épreuve de la P.S.P. ;

le dosage de l'urée du sang qui reste l'épreuve majeure.

Ce dosage peut être complété par une épreuve plus délicate destinée à l'étude du fonctionnement uréique ; nous avons donné nos préférences à l'épreuve de Van Slyke.

Il est impossible d'établir une hiérarchie parmi les éléments de cette triade. Prise isolément chacune de ces méthodes présente ses faiblesses ; réunies au contraire elles acquièrent une immense valeur dans l'appréciation du fonctionnement rénal.

Vu :
le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu :
Le Président de thèse :
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

En raison de l'abondance des travaux publiés sur les tests de fonctionnement rénal, nous réduirons à dessein nos références bibliographiques à quelques ouvrages essentiels où le lecteur trouvera une documentation plus complète.

Addis (Thomas). — « Renal function and the amount of functioning tissue », *Arch. of int. méd.*, 30 ; 378 sept. 1922.

Alving et Van Slyke. — « Significance of concentration and dilution tests in Bright's disease », *J. Clin. investigation*, 13.969-998, nov. 1934.

Ambard. — *Physiologie normale et pathologique des reins*, Masson, Paris, 1920.

Arenallo (Sanjurjo d'). — *L'épreuve de la phénolsulfonaph-taleine*, thèse, Paris, 1917, N° 23.

Audoy. — *Les données actuelles de l'étude du fonctionnement rénal par l'épreuve de la P.S.P.*, thèse, Bordeaux, 1921.

Baron. — *L'épreuve de la P.S.P. comparée à la constante d'Ambard*, thèse, Lille, 1923-1924.

Blanc. — *L'épreuve de la P.S.P., en chirurgie urinaire*, Masson, Paris, 1932.

Bruger et Mosenthal. — « Urea clearance test as an index of renal function. Studies of normal subjects », *Arch. of int. méd.*, sept. 32, p. 351.

— « Studies of patients with Bright's disease », *Arch. of int. méd.*, sept. 32, p. 544.

— « The ureaclearance test in relation to other tests and measures of renal function », *Arch. of int. méd.*, 1932, p. 556.

Castaigne. — *Journal médical français*, N° 1, janvier 1936.

Cottet. — « Exploration de la fonction rénale par l'examen comparé de l'urée dans le sang et dans l'urine : le rapport uréique hémato-urinaire », *Monde médical*, 1^{er} mai 1937.

- Chabanier.** - *Exploration fonctionnelle du rein*, Masson, 1930.
- Delort (Maurice), Morisse (Pierre).** - « Diagnostic et appréciation de l'état du tissu cellulaire par l'étude comparée de l'élimination de la phénosulfonophtaleine par voie intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée », *Société de médecine de Paris*, séance du 13 nov. 1931).
- Deroche.** - *Valeur sémiologique des résultats de l'épreuve de la P.S.P. et sa signification pronostique dans l'évolution des néphrites chroniques*, thèse, Lyon, 1920.
- Dérot.** - *La créatininémie*, thèse, Paris, 1932.
- Ellis-Weiss.** - « Variations normales des épreuves fonctionnelles rénales et discussions sur leur interprétation physiologique », *American journ. of the med. Sciences*, N° 2-8, 1933.
- Freyberg.** - « Choix et interprétation des tests de la fonction rénale », *The american journ. of the amer. med. association*, 15 nov. 1935, p. 1675.
- Hanner et Whipple.** - « Elimination of P.S.P., by the kidney ; influence of pathologic changes », in liver : *Arch. of Int. Med.*, octobre 1931, p. 598.
- Holman.** - « Urea clearance in dogs », *American journ. of phys.*, juin 1933, p. 615.
- The kidney in health and disease.** - Recueil des communications présentées en 1930 au Congrès de Minneapolis, édité by Hilding Berglund M.D. Stockolm, Lea et Febiger, Philadelphia, 1935.
- Lashmet et Newburg.** - « An improved concentration test of renal function », *Journ. of amer. med. association*, 22 octobre 1932, p. 1396.
- Mac Nider (W. de B.) et Donnelly.** - « Relationship between liver injury induced by alcohol and elimination of P.S.P. », *Proc. soc. exp. biol. et med.*, 29, p. 586, feb., 1932.
- Maroulis.** - *L'épreuve de la P.S.P. chez les cardiaques et les cardio-rénaux*, thèse Paris, 1920.
- Meyer (de) et Jourdain.** - « Observations expérimentales sur le non parallélisme des débits d'urée et de P.S.P. », *Arch. des mal. des reins*, 1931, p. 113.

- Mosenthal et Bruger.** — « The urea ratio as a measure of renal function », *Arc. of int. med.*, mars 1935, p. 410.
- Pasteur Vallery-Radot.** — *Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*, thèse, Paris, 1918.
- Pasteur Vallery-Radot et Delafontaine.** — *Les épreuves d'élimination de l'eau dans l'insuffisance rénale, congrès de l'insuffisance rénale*, Evian, septembre 1933.
- Pasteur Vallery-Radot.** — *Pathologie de l'appareil urinaire*, Masson, Paris.
- Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine, Israël et Porge.** — « L'épreuve de la P.S.P. en un quart d'heure », *Presse médicale* 12 décembre 1936.
- Payri.** — *Contribution à l'étude de l'épreuve de la P.S.P.*, thèse, Montpellier, 1925.
- Porge.** — « Etude de la fonction rénale par l'excrétion du ferrocyanure de sodium », *Concours médical*, 15 août 1937.
- Rathery et Froment.** — *Maladies des reins*, Baillières, 1935.
- Rowntree et Gérahty.** — « An experimental and clinical study of the functional activity of the kidneys by means of P.S.P. », *Journ. pharmacol. and exper. therap.*, 1^{er} juillet 1910.
- Sérane.** — « L'épreuve de la P.S.P. en pathologie rénale », *Bulletin médical*, 19 mars 1924.
- Sergent, Ribadeau, Dumas et Babonneix.** — *Reins*, Maloine et fils, 1922.
- Van Slyke, Mac Intosh, Moller.** — « Comparison of the blood urea clearance with certain other measures of renal function », *Jour. of clin. investigation*, 8.357, 1930.
- Van Slyke, Mac Intosh, Moller.** — « Studies in urea excretion », *Journ. clin. inv.*, 8 ; 357-374.
- Van Slyke.** — *Tests of renal function in bright's Disease clinic at the Rockefeller institute for medical Research.*
- Summerville, Hanzal et Goldblatt.** — « Urea clearance in normal dogs », *Am. jour. of physiol.*, 102.1.77 oct. 1932.
- Widal, Lemièrre et Pasteur Vallery-Radot.** — *In Traité de médecine*, volume XVII, Masson, 1929.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
AVANT-PROPOS	3
GÉNÉRALITÉS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA FONCTION RÉNALE	5
CRITIQUES GÉNÉRALES	9
1^{re} PARTIE. — Méthodes d'exploration basées sur l'élimination de l'eau et la mesure de la densité urinaire	23
<i>Chapitre I.</i> — Méthodes basées sur l'élimination de l'eau	26
<i>Chapitre II.</i> — Méthodes basées sur le pouvoir de concentration globale du rein	31
2^e PARTIE. — Méthodes d'exploration basées sur l'élimination provoquée par l'injection des substances étrangères	38
<i>Chapitre I.</i> — Epreuve à la P.S.P. de Rowentree et Geraghty	38
<i>Chpître II.</i> — L'épreuve de la P.S.P. en un quart d'heure	60
<i>Chapitre III.</i> — Autres épreuves basées sur le même principe	68
L'épreuve au ferrocyanure de sodium	79

3^e PARTIE. — Exploration de la perméabilité pour le Na Cl	80
4^e PARTIE. — Exploration de la perméabilité du rein pour les substances azotées	87
<i>Chapitre I.</i> — Dosage de l'urée sanguine	87
<i>Chapitre II.</i> — Méthodes d'investigation portant sur le dosage des substances non protidiques du sang autres que l'urée	100
<i>Chapitre III.</i> — Epreuve de la concentration maxima de l'urée	109
<i>Chapitre IV.</i> — Epreuve de l'azotémie provoquée	110
5^e PARTIE. — Méthodes basées sur l'étude comparée du sang et de l'urée	113
<i>Chapitre I.</i> — La constante d'Ambard	113
<i>Chapitre II.</i> — Le coefficient de Van Slyke	130
<i>Chapitre III.</i> — Autres méthodes dérivées du même principe.	146
6^e PARTIE. — Résultats comparatifs des méthodes d'exploration rénale	151
Leur valeur pratique	151
<i>Chapitre I.</i> — Aspect général et concordance des tests d'exploration rénale	153
<i>Chapitre II.</i> — Etude comparée de la constante d'Ambard et du coefficient de Van Slyke	168
<i>Chapitre III.</i> — Etude comparée de l'épreuve à la P.S.P. et du coefficient de Van Slyke	172
CONCLUSIONS	183

